

# ÍNDICE

1. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	3
2. RESUMEN.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1. Síndrome coronario agudo.....	5
3.1.1. Infarto agudo de miocardio.....	5
3.1.1.1. Epidemiología e importancia.....	5
3.1.1.2. Factores de riesgo cardiovascular.....	7
3.2. Contaminación atmosférica.....	8
3.2.1. Impacto histórico y relevancia.....	9
3.2.2. Contaminación del aire exterior o ambiente.....	9
3.2.3. Contaminación del aire interior.....	15
3.2.4. Efectos de la contaminación en la salud.....	16
3.2.4.1. Efectos de la contaminación a nivel cardiovascular.....	18
4. OBJETIVOS.....	21
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
5.1. Datos sanitarios y demográficos.....	22
5.2. Datos atmosféricos.....	22
5.3. Análisis estadístico.....	23
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24
6.1. Análisis de los ingresos por infarto agudo de miocardio.....	24
6.2. Análisis del tipo de infarto.....	27
6.3. Análisis de IAM por grupos de edad.....	29
6.4. Análisis del comportamiento temporal del IAM.....	30
6.4.1. Análisis semanal del IAM.....	30

6.4.2. Análisis mensual del IAM.....	32
6.5. Análisis de la mortalidad asociada al IAM.....	33
6.5.1. Análisis de la mortalidad anual.....	34
6.5.2. Análisis de la mortalidad mensual.....	35
6.5.3. Análisis de la mortalidad semanal.....	36
6.5.4. Análisis de la mortalidad por edad y sexo.....	37
6.6. Análisis de la relación entre factores ambientales y el infarto.....	39
6.6.1. Análisis de la relación entre IAM y contaminantes.....	39
6.6.2. Análisis de la relación entre IAM y meteorología.....	41
6.6.2.1. Análisis y discusión de la relación con las precipitaciones.....	41
6.6.2.2. Análisis y discusión de la relación con la temperatura.....	42
7. CONCLUSIONES.....	44
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
9. AGRADECIMIENTOS.....	56

## 1. ACRÓNIMOS

ACPT= Angioplastia coronaria transluminal percutánea

ACV = Accidentes cerebrovasculares

AEMA o EEA (*inglés*) = Agencia Europea del Medio Ambiente

AEMET= Agencia Estatal de Meteorología

AVAD o DALY (*inglés*) = años de vida perdidos ajustados por discapacidad

CAI = contaminación del aire interior

CI = cardiopatía isquémica

CoV = compuestos orgánicos volátiles

CSIC = Consejo Superior de Investigaciones Científicas

ECV = enfermedades cardiovasculares

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FR = factor de riesgo o FRCV = factor de riesgo cardiovascular

HUMV= Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

IAM = Infarto Agudo de Miocardio

IAMCEST = IAM con elevación del ST

IAMSEST= IAM sin elevación del ST

ICC = Insuficiencia cardíaca congestiva

IQFR= Instituto de Química Física "Rocasolano"

NO = monóxido de nitrógeno

NO<sub>x</sub> = óxidos de nitrógeno

NO<sub>2</sub> = dióxido de nitrógeno

O<sub>3</sub> = ozono troposférico

OCDE = Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS o WHO (*inglés*) = Organización Mundial de la Salud

PM: Material particulado.

PM<sub>10</sub>: Material particulado inferior a 10 micras

PM<sub>2,5</sub>: Material particulado inferior a 2,5 micras

SCA = Síndrome Coronario Agudo

UE = Unión Europea

VLA = valor límite anual

## 2. RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares, entre ellas el infarto agudo de miocardio (IAM), son la principal causa de muerte en el mundo desarrollado. La mala calidad ambiental se ha identificado como un factor de riesgo cardiovascular.

El presente estudio analiza las características demográficas de los pacientes que padecieron un IAM en la ciudad de Santander entre 2001 y 2015, atendiendo al patrón temporal de los ingresos por esta causa en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Asimismo, evalúa la relación entre los ingresos y variables ambientales.

La tasa de incidencia promedio anual del IAM fue de 116/100.000 habitantes en la comunidad de Cantabria, siendo marcadamente superior en hombres que en mujeres. La tasa siguió una tendencia descendente y estadísticamente significativa durante los 15 años ( $p=0,0002$ ). Los ingresos por IAM siguieron un patrón semanal (disminuyendo durante el fin de semana) y mensual (alcanzándose los máximos en el invierno).

El análisis de la relación entre el IAM y las variables ambientales mostró que la precipitación y la temperatura media mantuvieron una relación inversa con la incidencia de IAM, mientras que se encontró una asociación directa y estadísticamente significativa entre los IAM y la concentración de monóxido de nitrógeno en el aire.

PALABRAS CLAVE: Infarto de miocardio · Contaminación atmosférica · Meteorología · Comportamiento temporal ·

### Abstract

Cardiovascular diseases, including acute myocardial infarction (AMI), are the main cause of death in the developed world. Poor environmental and atmospheric quality has been identified as a cardiovascular risk factor.

The current study analyzes the demographic characteristics of the patients who suffered an AMI in the city of Santander between 2001 and 2015, taking into account the temporal pattern of the admission due to AMI in the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. This work also evaluates the relationship between the number of admissions and environmental variables.

The average annual incidence rate of AMI was 116/100,000 inhabitants in the community of Cantabria, being notably higher in men than in women. The rate followed a downward and statistically significant trend over the 15 years ( $p=0.0002$ ). AMI events followed a weekly pattern (decreasing over the weekend) and monthly (increasing in the winter).

The analysis of the relationship between AMI and environmental parameters showed that rainfall and mean temperature had an inverse relationship with the incidence of AMI, while a direct and statistically significant association was found between AMI and nitrogen monoxide concentration in the air.

KEY WORDS: Myocardial infarction · Environmental pollution · Meteorology · Temporal behavior·

### **3. INTRODUCCIÓN**

#### **3.1. Síndrome coronario agudo**

El síndrome coronario agudo (SCA) hace referencia al grupo de síntomas atribuidos a la obstrucción de las arterias coronarias. De forma casi invariable la enfermedad que subyace es la formación de un trombo sobre la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica que produce una reducción aguda del flujo coronario y de la oxigenación miocárdica.

El SCA incluye tres grandes síndromes: el infarto agudo de miocardio con ST elevado (IAMCEST), el infarto agudo de miocardio sin ST elevado (IAMSEST) (la diferencia entre el primero y el segundo radica en el nivel de oclusión de la arteria) o la angina inestable (Longo et al, 2012).

##### 3.1.1. Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio (IAM) es la necrosis de las células del miocardio como consecuencia de una isquemia prolongada, producida por la reducción súbita de la irrigación sanguínea coronaria, que compromete una o más zonas del miocardio.

La causa más frecuente de IAM es una trombosis coronaria secundaria a una placa ateromatosa que bloquea el flujo sanguíneo al corazón. Cuando el bloqueo dura un tiempo prolongado, se produce la necrosis del tejido convirtiéndose en no funcional. Existen otras causas mucho menos frecuentes como son la arteritis, el traumatismo, la disección, o las anomalías congénitas (Coll Muñoz et al, 2011).

La aterosclerosis previa desempeña una función importante en la presentación de trombosis coronaria. El espasmo vascular y la agregación de plaquetas también pueden contribuir a la oclusión de las arterias coronarias, pero generalmente como factores añadidos. Las placas de ateroma que no obstruyen de manera significativa la luz coronaria pueden pasar durante años inadvertidas, y la enfermedad arteriosclerótica puede no ser reconocida hasta el momento de la rotura de la placa y la oclusión completa del vaso, con la aparición del infarto agudo.

Desde el punto de vista de la atención clínica, el infarto agudo de miocardio reúne los requisitos para ser considerado una urgencia médica. Las manifestaciones aparecen de forma súbita, y el riesgo de muerte o complicaciones graves a corto plazo es elevado. Además, la eficacia del tratamiento va a ser en gran medida mejor cuánto antes se instaure en el tiempo.

##### 3.1.1.1. Epidemiología e importancia

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo desarrollado, habiendo sido etiquetadas como la “gran epidemia del siglo XXI”. En 2012 murieron 17,5 millones de personas por esta causa, lo cual representa un 31% de las muertes registradas en el mundo.

En el caso de España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa tanto de muerte como de hospitalización; en 2013, las enfermedades isquémicas cardíacas fueron la principal causa de muerte a nivel global y en el sexo masculino; por su parte, los accidentes cerebrovasculares (ACV) fueron la segunda causa global de fallecimiento y la primera en el caso de las mujeres.

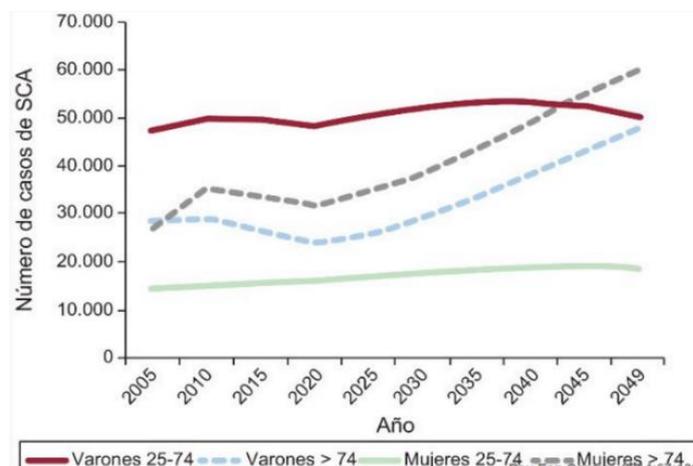
Sin embargo, analizar la importancia de las ECV únicamente con las tasas de mortalidad no permite cuantificar el verdadero impacto de estas enfermedades en la población española. Existen otros marcadores sintéticos que evalúan la cantidad de años perdidos por discapacidad. En este sentido, la cardiopatía isquémica (CI) y los ACV ocupan el tercer y cuarto lugar en cuanto a años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD o DALY), respectivamente. Entre los varones, la CI es la primera causa de AVAD (Banegas JR et al, 2006).

El infarto agudo de miocardio es una de las entidades diagnosticadas con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados en países desarrollados. En un trabajo llevado a cabo por Elliot y cols. en Estados Unidos en 2012 se recogía que en torno a 600.000 personas presentaban un IAM nuevo cada año (Elliot et al, 2012).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con este diagnóstico fallecen antes de llegar al hospital (por ello la prevención primaria es de elevada importancia), pero aun así la morbilidad y mortalidad siguen presentes entre aquellos que sobreviven; se calcula que en los 30 primeros días tras el alta hasta un 25-30 % de los pacientes pueden fallecer y que la mortalidad general en el primer año puede llegar al 5 %.

De forma aproximada, en España, anualmente, padecen un IAM unas 70.000 personas. Las personas que padecen ECV suelen tener más de un territorio vascular afectado, lo que se asociaría con el origen multifactorial y sistémico de la enfermedad.

El SCA ha supuesto una creciente demanda asistencial en los últimos años que parece estar relacionada con un mayor número de casos de IAM en la población. La incidencia en la población de 25 a 74 años permanece estable; sin embargo, el aumento en la esperanza de vida y el descenso de la natalidad en España producen un envejecimiento progresivo de la población que se traduce en un aumento de la frecuencia de patologías crónicas como la cardiopatía isquémica (ver Figura 1).



**Figura 1:** Estimación del número de síndromes coronarios agudos esperables desde 2005 a 2049 según sexo y edad en la población española. Fuente: *Epidemiología de la enfermedad coronaria en Revista Española de Cardiología*.

### 3.1.1.2. Factores de riesgo cardiovascular

Diversos estudios epidemiológicos realizados han permitido identificar factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y en concreto para el IAM. Hoy en día se considera que el estudio más relevante (y que aún sigue en marcha) es el realizado en Framingham (Massachusetts) que comenzó en 1949. En este trabajo se empleó por primera vez el término “factor de riesgo” para definir aquellas situaciones o condiciones consideradas precursoras de la enfermedad coronaria tal y como la conocemos ahora.

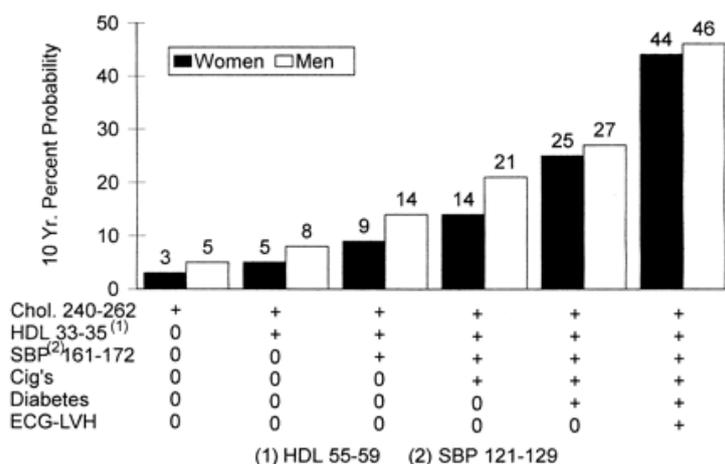
Con el objetivo de sistematizar, los principales factores de riesgo (FR) identificados se pueden clasificar según sean innatos (edad, sexo, raza e historia familiar), modificables (sedentarismo, tipo de dieta, tabaquismo, obesidad, etc.) o tratables (diabetes, hipertensión, enfermedad lipídica, etc.).

Un ejemplo de FR innato sería la edad; la incidencia, mortalidad y letalidad del IAM en los mayores de 74 años es mucho más alta que entre los 25 y los 64 años. Además, es la variable predictiva de mayor mortalidad en los pacientes con IAM (investigadores del RICval et al, 1998).

Algunos FR tratables son la hipertensión (de alta prevalencia, actúa acelerando la arterioesclerosis) (Aboulhosn et al, 2006; Chockalingam et al, 2008; Rosiek y Leksowski, 2016) y la diabetes que cada vez se encuentra más diagnosticada en Europa. La diabetes es un trastorno más prevalente con la edad (Broda et al, 2005; Peters, 2009; Rosiek y Leksowski, 2016) y que se correlaciona con una mayor probabilidad de dislipemia aterogénica: las concentraciones de glucosa elevadas favorecen la glicosilación de LDL, haciéndolas más susceptibles a oxidación y promoviendo la adhesión de plaquetas y el desarrollo de ECV (Orekhov et al, 2014).

La dislipemia es un FR que algunos autores lo clasifican como modificable y otros como tratable. Existen niveles superiores a los valores límites de colesterol (190 mg/dL) en un 60-65 % de la población (Zdrojewski et al, 2004; Broda et al, 2005) y estos son superiores en hombres que en mujeres.

La obesidad es un factor de riesgo modificable cuya prevalencia está aumentando notablemente durante los últimos años; en Estados Unidos hasta el 65 % de la población presenta una masa corporal elevada (sobrepeso u obesidad). En Europa, la incidencia de obesidad se sitúa en torno al 25 % en hombres y al 30 % en mujeres (Nyholm et al, 2007). En el caso de España, la prevalencia de sobrepeso estimada en adultos es del 39 % y la de obesidad general del 21,5 %, como se recoge en el estudio ENPE llevado a cabo entre 2014 y 2015 con una población de 25 a 64 años (Aranceta et al, 2016).



**Figura 2:** Representación gráfica del riesgo estimado de ECV en los próximos 10 años en función de diferentes parámetros de riesgo en sujetos de edad media entre 42-44 años. Fuente: *Clinical Misconceptions Dispelled by Epidemiological Research, en Circulation.*

### 3.2. Contaminación atmosférica

En España, la Ley 38/1972 de Protección del Ambiente Atmosférico define la contaminación como la “presencia en el aire de materias o formas de energía que impliquen riesgo, daño o molestia grave para las personas y bienes de cualquier naturaleza”. Cabe diferenciar la contaminación producida por el hombre (artificial) de la contaminación por eventos naturales como puede ser una erupción volcánica o un incendio. En el presente trabajo, dado que el objetivo último es evaluar el efecto de los contaminantes atmosféricos sobre el hombre, haremos especial referencia a los de origen antrópico, por ser los responsables mayoritarios de tales efectos.

Los contaminantes van a permanecer un tiempo determinado en la atmósfera en función de las condiciones meteorológicas y su capacidad para dispersarse y originar las reacciones químicas necesarias. El efecto de la situación meteorológica sobre la calidad del aire es de especial trascendencia ya que, aunque un evento fortuito que provoque una alta concentración de un compuesto en la atmósfera no se va a poder predecir, en la actualidad es posible acceder a predicciones sobre la concentración de contaminantes en muchas ciudades, gracias a sistemas de modelización que abordan la simulación de las condiciones meteorológicas y de la dispersión de los contaminantes con un alto grado de detalle (por ejemplo, el sistema CALIOPE), lo que a su vez permite desarrollar sistemas de alerta para la población (Santurtún, F. Rasilla et al, 2017).

Entre los distintos fenómenos meteorológicos de interés se encuentra el nivel de precipitación, la dirección del viento o las situaciones de inversión térmica que dificultan la capacidad de dispersión. En condiciones normales, en la troposfera la temperatura desciende al aumentar la altura, por lo que existe un gradiente negativo de temperatura. Cuando grandes masas de aire cálido y frío se encuentran no se mezclan inmediatamente: como el aire frío es más pesado desciende, mientras que el aire caliente es menos denso y por tanto asciende y se disipa. Esto es lo que ocurre generalmente con el aire contaminado

cercano a las ciudades, que se calienta y asciende no produciéndose un aumento masivo y repentino de los niveles tóxicos.

En ciertas ocasiones, típicamente en situaciones anticiclónicas de alta presión durante el invierno, la capa de aire caliente contaminada en ascenso se encuentra con otra aún más cálida: de esta forma no puede ascender y queda atrapada por debajo (inversión térmica). Por tanto, la contaminación aérea queda atrapada cerca del suelo, con efectos nocivos para la salud (especialmente en grandes centros urbanos).

### 3.2.1. Impacto histórico y relevancia

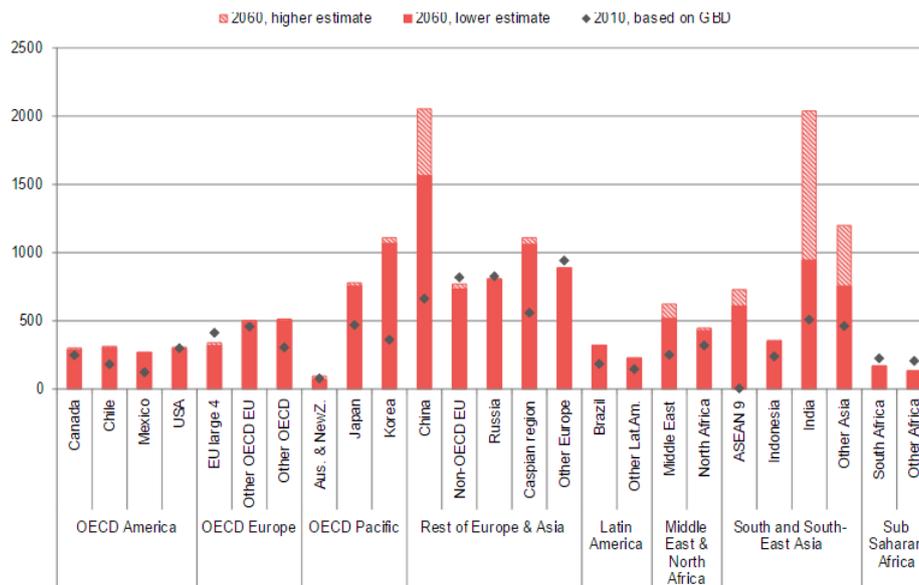
Poco se sabía de la contaminación atmosférica hasta mediados del siglo XX, cuando las investigaciones adquirieron un creciente desarrollo: los eventos ocurridos en el valle de Mosa en 1930, en Donora en 1948 y sobre todo la catástrofe de Londres en 1952 (donde murieron 4000 personas a consecuencia del acúmulo incontrolado de la quema de combustibles fósiles), serían tal vez los más destacables y característicos. Estas situaciones excepcionales se tradujeron en un aumento de la mortalidad y de la morbilidad que no dejaron dudas acerca de que los niveles altos de CA se asociaban causalmente con un aumento de muertes tempranas (Ballester et al, 1995).

En 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirmó que el número de muertes por contaminación —tanto exterior como interior— se aproximaba a unos 6,5 millones, dónde hasta un 95 % se debían a causas no transmisibles: cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, EPOC, el cáncer de pulmón e infecciones del tracto respiratorio en niños. Esta conclusión duplica significativamente las estimaciones que se habían hecho hasta el momento y confirma que la contaminación atmosférica constituye en la actualidad, por sí misma, el riesgo ambiental para la salud más importante del mundo.

### 3.2.2. Contaminación del aire exterior o ambiente

La contaminación atmosférica exterior a nivel mundial provoca cada año 3 millones de defunciones prematuras, siendo los ancianos y los niños los grupos de población más vulnerables. Hasta un 90 % de esas defunciones prematuras se producen en países de ingresos bajos y medianos, donde precisamente las medidas de calidad del aire y vigilancia medioambiental son exiguas o inexistentes. En el caso de España se calcula que 30.000 personas murieron de forma prematura en 2013 a causa de este tipo de contaminación (OMS, 2014).

La morbi-mortalidad asociada a la mala calidad del aire se considera que irá en ascenso. Según un estudio predictivo llevado a cabo por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) en 2016, en 2060 la contaminación atmosférica podría causar de 6 a 9 millones de muertes prematuras al año y costaría casi el 1 % del PIB mundial (ver figura 3).



**Figura 3:** Número estimado de muertes por contaminación del aire exterior (partículas PM<sub>2,5</sub> y ozono en concreto) por año por millón de habitantes en 2060. Fuente: *The Economic Consequences of Outdoor Air Pollution*.

Según la Agencia Europea del Medio Ambiente (EEA *en inglés*), las emisiones de varios contaminantes atmosféricos se han reducido notablemente durante las últimas décadas, con la consiguiente mejora de la calidad del aire global. Sin embargo, buena parte de la población europea vive aún en zonas —especialmente urbanas— donde se rebasan los niveles de calidad del aire recomendados para proteger la salud de la población (especialmente en el caso del ozono, el dióxido de nitrógeno y las partículas de pequeño diámetro) (AEMA, 2015).

Los contaminantes pueden ser primarios o secundarios. Los *primarios* son aquellos contaminantes que se vierten directamente a la atmósfera desde las fuentes de contaminación, mientras los *secundarios* no se emiten directamente, sino que se originan gracias a las transformaciones y reacciones químicas/fotoquímicas de los contaminantes primarios: ejemplos típicos serían los oxidantes fotoquímicos o el ozono.

Aunque pueda tener un origen natural, la contaminación de mayor interés va a ser la de origen antropogénico. Por orden de importantes, las fuentes artificiales de emisión de contaminantes en los países desarrollados son:

- i. El transporte (para algunos autores puede representar hasta el 50 % del total). Los vehículos liberan grandes cantidades de óxidos, hidrocarburos y partículas.
- ii. La producción de energía.
- iii. La industria, liberando óxidos de azufre y la mayoría de partículas.
- iv. Las calefacciones domésticas (como contaminación interior o *indoor*).

Los principales contaminantes en países industrializados son las partículas, los óxidos de nitrógeno (sobre todo el NO<sub>2</sub>), el ozono y el dióxido de azufre. Los óxidos de carbono en la actualidad sobrepasan los umbrales legales fundamentalmente en países menos desarrollados.

La EEA ha establecido una serie de valores legales para todos los contaminantes que los distintos países deben cumplir en un corto periodo de tiempo, recogiendo a continuación en la figura 4 los valores de los contaminantes más importantes. También existen unos valores, más estrictos, establecidos por la OMS para proteger la salud de la población.

Air Quality Directive				WHO guidelines	
Pollutant	Averaging period	Objective and legal nature and concentration	Comments	Concentration	Comments
PM <sub>2.5</sub>	One day			25 µg/m <sup>3</sup> (*)	99 <sup>th</sup> percentile (3 days/year)
PM <sub>2.5</sub>	Calendar year	Target value, 25 µg/m <sup>3</sup>	The target value has become a limit value since 1 January 2015	10 µg/m <sup>3</sup>	
PM <sub>10</sub>	One day	Limit value, 50 µg/m <sup>3</sup>	Not to be exceeded on more than 35 days per year.	50 µg/m <sup>3</sup> (*)	99 <sup>th</sup> percentile (3 days/year)
PM <sub>10</sub>	Calendar year	Limit value, 40 µg/m <sup>3</sup> (*)		20 µg/m <sup>3</sup>	
O <sub>3</sub>	Maximum daily 8-hour mean	Target value, 120 µg/m <sup>3</sup>	Not to be exceeded on more than 25 days per year, averaged over three years	100 µg/m <sup>3</sup>	
NO <sub>2</sub>	One hour	Limit value, 200 µg/m <sup>3</sup> (*)	Not to be exceeded more than 18 times a calendar year	200 µg/m <sup>3</sup> (*)	
NO <sub>2</sub>	Calendar year	Limit value, 40 µg/m <sup>3</sup>		40 µg/m <sup>3</sup>	

**Figura 4:** Air quality standards under the Air Quality Directive, and WHO air quality guidelines. Última modificación: diciembre de 2016.

### Partículas o material particulado

Las partículas o material particulado (PM) tiene una composición heterogénea en función del momento o lugar; es importante destacar que suele estar compuesto por material de origen antrópico (Querol et al, 2001) pero también natural (polen, hongos, polvo sahariano, etc.).

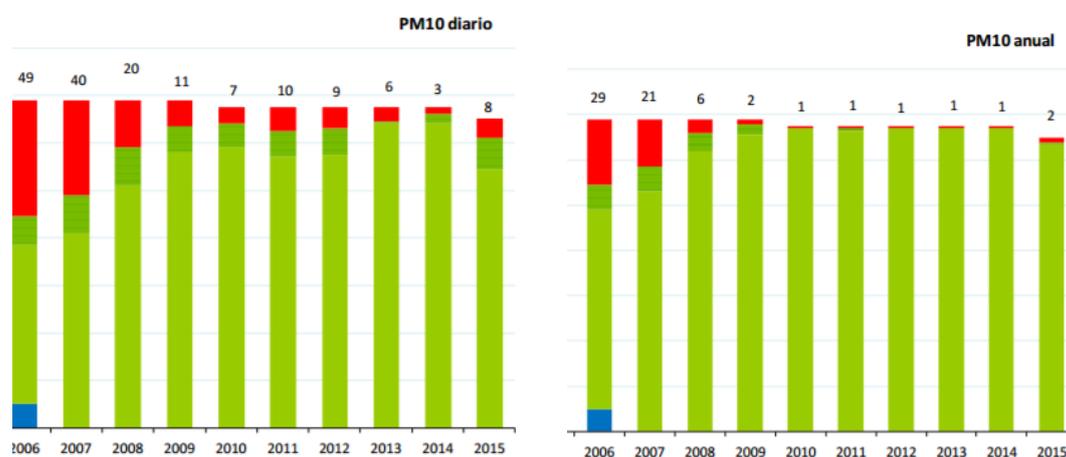
De manera general, se considera que las partículas con un diámetro superior a 10 micras son sedimentables: es decir, tienden a precipitarse con facilidad y no representan riesgos significativos a la salud humana.

Las partículas de menos de 10 micras de diámetro (PM<sub>10</sub>) son aquellas partículas que tiene un diámetro de 2,5-10 µm. Se pueden inhalar y acceder a las vías respiratorias inferiores, porque no son retenidas por el tracto respiratorio. Generalmente, aquellas de más de 5 µm son retenidas en la cavidad nasal y no producirían efectos nocivos (aunque no siempre es así). De acuerdo con las Guías de calidad del aire de la OMS, una reducción de contaminación por PM<sub>10</sub> de 70 a 20 microgramos por metro cúbico, permitiría reducir hasta un 15% las muertes relacionadas con la calidad del aire (especialmente en las zonas menos desarrolladas).

Las partículas de diámetro inferior a 2,5 micras ( $PM_{2,5}$ ) se consideran la fracción respirable y la más importante desde el punto de vista sanitario.

Según la EEA, en Europa se han conseguido logros importantes en cuanto a las emisiones de PM. Entre 2001 y 2010, las emisiones directas de  $PM_{10}$  y  $PM_{2,5}$  disminuyeron un 14 % en la UE, y un 15 % en los 32 miembros de la AEMA.

En 2015 en España, la concentración de  $PM_{10}$  se ha incrementado, en parte por el aporte natural de partículas saharianas y en parte por la contribución humana. Tras descontar el aporte debido a fuentes naturales, el balance final indica que se han superado en ocho ocasiones el valor límite diario y en dos el valor límite anual. Sin embargo, si valoramos el  $PM_{10}$  en los últimos años se ve una tendencia descendente general (ver figura 5).



**Figura 5:** En rojo se pueden observar el número de veces que se han superado el VLD y VLA respectivamente para las  $PM_{10}$  en España en 2006-2015 a partir de la valoración de diferentes zonas de evaluación, unas 135 de media cada año. Fuente: *Informe de la calidad de aire en España en 2015*.

Con respecto a las  $PM_{2,5}$  en España, los estudios tienen menos tiempo porque se ha comenzado a medir recientemente y de manera más discontinua. En 2015, según el informe del Ministerio, entró en vigor el valor límite de  $PM_{2,5}$  y sólo una de las estaciones de medición (de las 135 estudiadas) mostró valores superiores al umbral.

Sin embargo, hay suficiente evidencia para afirmar que las estrategias para disminuir la contaminación están teniendo un efecto directo en los niveles de  $PM_{2,5}$ . Además, ha habido una reducción significativa de las emisiones desde el comienzo de la crisis económica en España, Portugal y el norte de Italia (Cussack et al, 2012).

## Óxidos de nitrógeno

Las principales fuentes de emisiones antropogénicas de óxidos de nitrógeno, y más concretamente de  $NO_2$ , son los procesos de combustión (calefacción, generación de

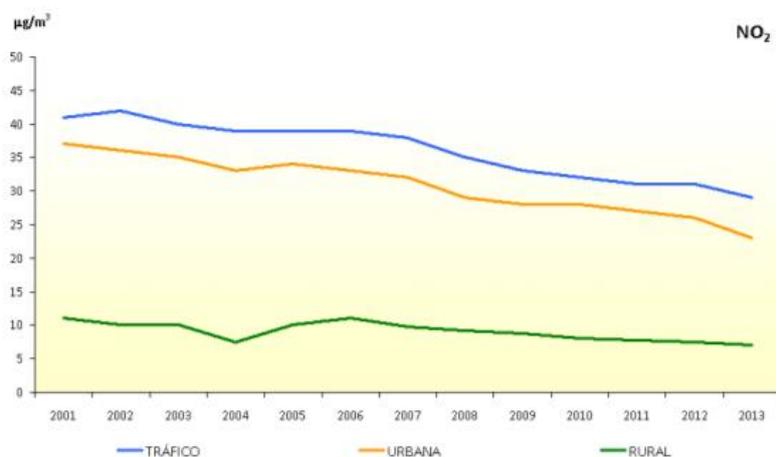
electricidad y motores de vehículos y barcos). Sin embargo, hay que tener en cuenta fuentes menores como fábricas de fertilizantes o explosivos.

Por otro lado, el  $\text{NO}_2$  es la fuente principal de los aerosoles de nitrato, que constituyen una parte importante de las  $\text{PM}_{2.5}$  y, en presencia de luz ultravioleta, del ozono. Los óxidos de nitrógeno participan en el *smog*, en el fenómeno de la lluvia ácida y en la eutrofización de aguas (incremento de nitratos que reducen la cantidad de oxígeno disuelto para los seres vivos).

En lo referente al monóxido de nitrógeno u óxido nítrico ( $\text{NO}$ ), una vez liberado a la atmósfera es oxidado rápidamente por el ozono para generar  $\text{NO}_2$ , que a su vez interviene en el ciclo de formación del ozono troposférico. Por ello, la medición de sus niveles en el aire no es de uso común ya que lo más rentable es valorar la contaminación atmosférica del  $\text{NO}_2$ . Como el  $\text{NO}$  se oxida muy pronto en el tiempo, la ratio  $\text{NO}/\text{NO}_2$  es mucho más alto cerca de las fuentes de emisión que en las zonas de fondo regional: los niveles más altos de  $\text{NO}_x$  se alcanzan en las grandes aglomeraciones urbanas y en sus zonas metropolitanas, así como en el entorno de las vías de comunicación con tráfico más denso. Los óxidos de nitrógeno, según datos de la Comisión Europea, están relacionados con más de 400.000 muertes prematuras anuales en la UE.

El  $\text{NO}$  es un gas con potente efecto invernadero, siendo considerado el tercer gas que más contribuye al calentamiento global (por detrás del dióxido de carbono y el metano). Ello se debe a su largo tiempo de residencia en la atmósfera y a su gran capacidad para absorber energía (CRANA, 2008).

Según informes de la AEMA de 2015, en España se producen unas 6000 muertes prematuras por exposición a dióxido de nitrógeno. Un estudio llevado a cabo por el IQFR (CSIC) junto a otras entidades permitió valorar la evolución del dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) de 1996-2012 en Barcelona, Bilbao, Madrid, Sevilla y Valencia: los resultados muestran un suave descenso de  $\text{NO}_2$  en el periodo comprendido entre 1996 y 2008 y un descenso más pronunciado entre 2008 y 2012. El descenso global en todo el territorio español ha sido de aproximadamente de un 22%.



**Figura 6:** Evolución de las medias anuales de  $\text{NO}_2$  (2001-2013) por tipo de estación y área en España. Fuente: Informe de la calidad de aire en España en 2013.

En Europa, las emisiones de NO<sub>x</sub> anuales cayeron un 27 % en global entre 2002 y 2011. Según datos de 2011, hasta casi el 50 % de las emisiones fueron causados por el transporte seguido del sector energético (Guerreiro et al, 2014).

En 2014, el 7 % de la población urbana de la UE estuvo expuesta a concentraciones de NO<sub>2</sub> por encima de los umbrales recomendables establecidos por la OMS y de los umbrales legales marcados por la UE, produciéndose el 94 % de todos los picos por el tráfico. En febrero de 2017, la Comisión Europea responsable del control de la Calidad del Aire notificó a España, Alemania, Italia, Francia y Reino Unido que no estaban cumpliendo la normativa legal en cuanto a NO<sub>2</sub>.

Según la EEA en su informe de 2016, 17 miembros de la UE registraron concentraciones por encima del VLA en una o más estaciones de medida en 2014. Estos resultados demuestran que las concentraciones de NO<sub>2</sub> deben seguir siendo reducidas (especialmente aquellas debida al tráfico y a las zonas urbanas).

Según este mismo informe, en el período 2000-2014 existió una tendencia descendente en las emisiones de NO<sub>2</sub> en todos los tipos de estaciones europeas estudiadas, especialmente en las emisiones por transporte. En términos absolutos el descenso es mayor en las mediciones de estaciones de tráfico que en las urbanas; sin embargo, en términos relativos el cambio es del -24 % en las zonas urbanas frente a un -20 % en las estaciones de tráfico para estos 15 años. Esto se explica por el incremento del cociente NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub> de emisiones de los vehículos de diésel compensando el descenso de emisiones de NO<sub>x</sub> global (39 % en total y de hasta el 44 % en las emisiones debidas al tráfico en la UE).

### **Ozono troposférico**

El ozono troposférico (O<sub>3</sub>) se forma por la reacción con la luz solar de contaminantes como los óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>) y los compuestos orgánicos volátiles (CoV) emitidos por los vehículos y la industria. Los niveles de ozono más elevados se registran ante ciertas condiciones meteorológicas (temperaturas que excedan los 27-32°C, iluminación intensa y viento en calma) ya que sin ellas los precursores no reaccionan, dando lugar a bajos niveles de O<sub>3</sub>. Esta relación no lineal entre los precursores y el O<sub>3</sub> permite explicar porque reducciones en las emisiones de los precursores no han dado lugar a un equivalente descenso de los niveles de O<sub>3</sub> en Europa.

En 2014, un 8 % de los habitantes de la UE estuvo expuesto a concentraciones de O<sub>3</sub> superiores a los límites de la EEA: se trata del valor más bajo desde el año 2000. Estos datos son más altos si siguen las guías de la OMS, siendo especialmente elevados los niveles en Corea, Oriente Medio y en el Mediterráneo. Sin embargo, los datos son fluctuantes y menos fiables, ya que las concentraciones de ozono dependen como hemos comentado de la meteorología en bastante medida.

En cambio, en España el ozono como contaminante es un problema importante y sigue una tendencia estable en el siglo XXI: en los últimos 12 años, de las 140 estaciones de contaminación medida, unas 40-50 han mostrado cada año niveles por encima del límite de la UE: estos niveles son más elevados en zonas suburbanas o rurales, debido a la alta

insolación y a que se mantienen los niveles de emisión de sus precursores (NOx y CoV); en las ciudades los valores son más bajos ya que el O<sub>3</sub> se consume por los NOx (Santurtun et al, 2016; Vasiliauskienė et al, 2016; Qiao et al, 2017).

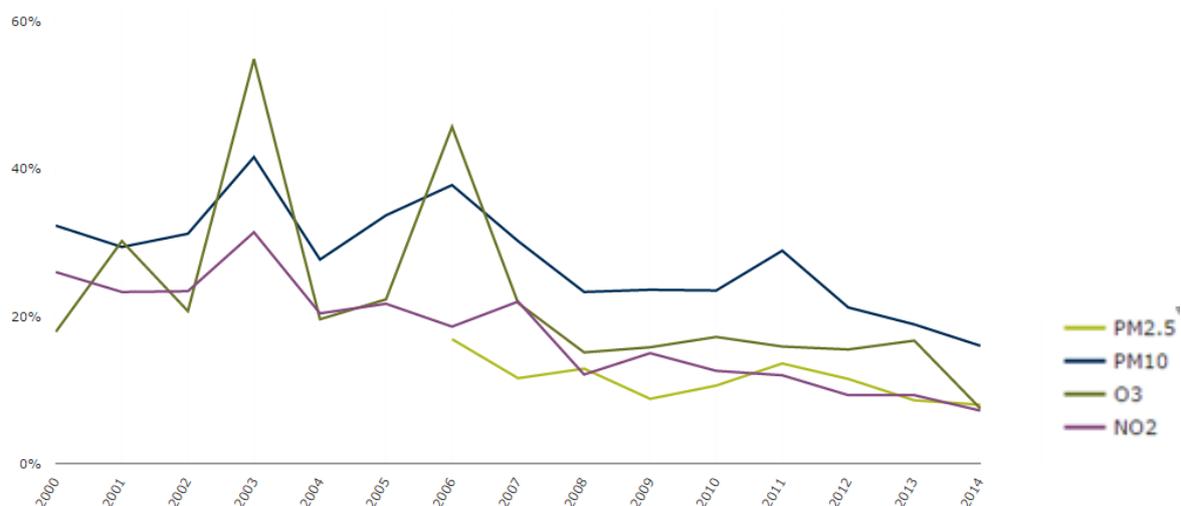
### Dióxido de azufre

El SO<sub>2</sub> es emitido principalmente por la combustión de productos petrolíferos y de carbón. Tras su emisión el SO<sub>2</sub> entra en un proceso de oxidación, convirtiéndose en sulfato y ácido sulfúrico que se suspende en pequeñas partículas que se eliminan del aire mediante precipitación y/o deposición seca y que causan la *lluvia ácida*.

La exposición a SO<sub>2</sub> en la UE ha disminuido con el tiempo y desde 2007 se considera que solo un 0,5 % de la población urbana se expone a concentraciones por encima del VLD de la EEA.

En los últimos años se están produciendo importantes disminuciones en la emisión de este contaminante en nuestro país como consecuencia de estar sustituyéndose los carbones españoles (de baja calidad) por combustibles de importación más limpios.

En España en 2015, no se ha producido ninguna superación de los valores legislados de dióxido de azufre en las estaciones medidas (Ministerio de Agricultura, Pesca y MA; 2016) lo que constituye el mantenimiento de la mejora iniciada hace años, sobre 2009.



**Figura 7:** Población urbana expuesta a niveles de contaminantes por encima de los límites seleccionados y los valores objetivo de la EEA en 2000-2014: Fuente: *Exceedance of air quality limit values in urban areas, EEA publishing*.

### 3.2.3. Contaminación del aire interior

Además de la contaminación exterior, el humo en interior representa un grave riesgo sanitario para unos 3000 millones de personas que cocinan y calientan sus hogares con combustibles de biomasa y carbón (OMS, 2016). Se calcula que más de 4 millones de personas mueren prematuramente por enfermedades atribuibles a la contaminación del

aire interior causada por el uso de combustibles sólidos (OMS, 2012). De hecho, en los países menos desarrollados la CAI es mayor que la ambiente.

El término de aire interior suele aplicarse a ambientes de interior no industriales: oficinas, edificios públicos y sobre todo viviendas particulares. Los niveles de contaminantes en el aire interior de estas estructuras suelen ser de la misma magnitud que los del aire exterior, y mucho menores que las existentes en el medio industrial. La calidad del aire interior comenzó a considerarse un problema a finales de los años 60.

El principal origen de la contaminación interior son los tóxicos químicos: los que proceden de la propia contaminación exterior, el CO y CO<sub>2</sub>, CoV, los metales, materiales fibrosos como el amianto, el radón, el polvo doméstico o el humo del tabaco. Junto a los contaminantes químicos encontraríamos los contaminantes biológicos, que principalmente puede actuar como alérgenos en personas susceptibles (Wallace et al, 2003; Sánchez-Villegas et al, 2007).

En general, ha sido difícil establecer con precisión en qué medida la calidad del aire interior puede afectar la salud, ya que no se dispone de suficiente información con respecto a exposición a largo plazo ni mediciones fiables. La literatura recoge que cuando aumenta la concentración de los contaminantes exteriores, ésta repercute en los niveles interiores, aunque de forma más lenta.

En este punto cabría mencionar que se ha descrito una patología conocida como “síndrome del edificio enfermo” definida por la OMS como el fenómeno que se presenta en ciertos espacios interiores no industriales y que produce, en al menos un 20% de ocupantes, un conjunto de síntomas tales como sequedad e irritación de mucosas, dolor de cabeza, fatiga mental e hipersensibilidades inespecíficas, sin que sus causas estén definidas. Detrás de este síndrome la CAI podría tener protagonismo.

#### 3.2.4. Efectos de la contaminación en la salud

La OMS considera la contaminación atmosférica como una de las más importantes prioridades mundiales en el ámbito sanitario. En un reciente informe se ha estimado que la contaminación debida a partículas es responsable de casi el 2% de todas las muertes globales. La contaminación de interior podría tener un efecto aún mayor, especialmente en países en vías de desarrollo.

Para valorar los efectos sobre la salud se han realizado diferentes tipos de estudio. Los primeros que se hicieron fueron epidemiológicos observacionales para valorar la exposición comunitaria a ciertas moléculas contaminantes: se trata de estudios ecológicos en los que la exposición se mide de manera agregada en estaciones de medida y las poblaciones a estudio son los habitantes de ciudades o áreas determinadas. Además, en la mayor parte de estos estudios se tienen en cuenta posibles factores de confusión, especialmente las condiciones meteorológicas (Ballester et al, 1995).

Estos trabajos presentan ciertas limitaciones para valorar el efecto aislado de algún contaminante (ya que normalmente aparecen varios asociados) y para valorar el efecto de los picos de contaminación (no así la tendencia general, que se valora mucho mejor). La

demostración de que existe una relación de causalidad entre la exposición a contaminantes y un problema de salud concreto se ha realizado analizando momentos de exposición breve e intensa.

Es necesario reconocer que aún existen incertidumbres acerca de los mecanismos fisiopatogénicos de ciertos contaminantes, qué niveles son seguros o qué compuestos son en concreto los responsables del daño a la salud. Sin embargo, se conoce bien que los efectos de la exposición a la contaminación atmosférica son múltiples y de diferente severidad, siendo los más afectados los sistemas respiratorio y cardiovascular (Ferrán Ballester, 2005), sobre los que hablaremos en más detalle.

La OMS afirmó en 2014 que en el año 2012 aproximadamente 7 millones de personas murieron (más de un 10 % de todas las globales) como consecuencia de la exposición a la contaminación atmosférica global.

Los efectos nocivos sobre el aparato respiratorio han sido demostrados gracias a numerosos estudios y asociándose la mayoría de agentes que hemos comentado.

En la figura 8 se recogen numerosos estudios relacionando diferentes **PM** con ingresos por problemas respiratorios.

Author	Year	PM	$\Delta PM$ (in $\mu g/m^3$ )	Outcome measure	Effect (95% CI)
Karr et al. [67]	2006	PM <sub>2.5</sub>	10	Infant bronchiolitis admissions	9% (4–14)
Lin et al. [68]	2005	PM <sub>10–2.5</sub>	6.5	Pediatric respiratory admissions	17% (6–29)
Samoli et al. [92]	2011	PM <sub>10</sub>	10	Pediatric asthma admissions	2.54% (0.06–5.08)
Peng et al. [93]	2008	PM <sub>10–2.5</sub>	10	Respiratory admissions	0.33% (–0.21–0.86)
Zanobetti et al. [70]	2009	PM <sub>2.5</sub>	10	Respiratory admissions	2.07% (1.2–2.95)
		PM <sub>2.5</sub>	17	Pneumonia admissions	6.5% (1.1–11.4)
Medina-Ramon et al. [71]	2006	PM <sub>10</sub>	10	COPD admissions	1.47% (0.93–2.01)
		PM <sub>10</sub>	10	Pneumonia admissions	0.84% (0.5–1.19)
Dominici et al. [33]	2006	PM <sub>2.5</sub>	10	COPD admissions	1.61% (0.56–2.66)
McGowan et al. [77]	2001	PM <sub>10</sub>	14.8	Respiratory admissions	3.37% (2.34–4.40)
Ostro et al. [94]	2009	PM <sub>2.5</sub>	14.6	Pediatric respiratory admissions	4.1% (1.8–6.4)

*PM* particulate matter, *ΔPM* increase in ambient PM

**Figura 8:** Estudios de asociación de material particulado con morbimortalidad respiratoria. Fuente: *Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health*.

Aunque la evidencia epidemiológica entre **NO<sub>2</sub>** y síntomas respiratorios ha sido inconsistente a lo largo de los años, una gran revisión sistemática con 59 estudios demostró no solo la asociación, sino que la simple exposición durante 24h a valores no excesivamente altos aumentaba la mortalidad e ingresos por problemas respiratorios (Gillespie-Bennett et al, 2011).

Las infecciones virales son la principal causa de los brotes agudos de asma. Se ha constatado que una mayor exposición a **NO<sub>2</sub>** la semana antes de una infección viral se asociaba con una mayor severidad de la exacerbación asmática (Chauhan et al, 2003). En uno de los muchos

estudios se encontró que el NO<sub>2</sub> está implicado en la mortalidad por causa respiratoria y en el desarrollo de cáncer (Pope et al, 2002).

**El ozono** es el componente más dañino del *smog* y causa daños importantes a la salud. Según el Proyecto APHEA un incremento de 50 µg/m<sup>3</sup> en los niveles de ozono se asoció significativamente con un aumento del 4 % de ingresos por EPOC y del 3,5 % por asma.

En el caso de **la contaminación interior** se han establecido varias asociaciones con alteraciones respiratorias:

- Según la EEA, las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior atribuibles a la CAI explican el 4.6% de todas las muertes y el 3.1% de AVAD.
- Diversos contaminantes del AI son considerados factores de riesgo para el cáncer de pulmón: el radón, el asbesto o el humo de combustibles.
- El humo de los combustibles se ha relacionado con el EPOC, especialmente en mujeres, de edad avanzada y no fumadoras (Pérez-Padilla et al, 2010).

Otro sistema especialmente vulnerable a la contaminación atmosférica es el neurológico. Los metales tóxicos presentes en el aire representan una amenaza para la salud cuando se inhalan en cantidades suficientes, debido a la tendencia que presenta el organismo a su acumulación. Los compuestos inorgánicos del plomo, a partir de ciertas cantidades, pueden producir efectos adversos en el comportamiento: especialmente vulnerables son los niños (pudiendo afectarse el desarrollo cognitivo) y los fetos, dónde pueden ser causa de anomalías (ECODES, 2005).

La presencia en el aire de elevadas concentraciones de CO representa una amenaza para la salud. Se ha comprobado que una saturación de carboxihemoglobina por encima del 10% puede provocar efectos sobre la función psicomotora que se manifiesta con síntomas de cansancio, cefaleas y alteraciones de la coordinación. De igual modo, la contaminación atmosférica (y las partículas en sí como un componente aparte) están reconocidas desde 2013 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer como un cancerígeno de grupo 1. Los CoV, además de ser cancerígenos, también son teratogénicos y mutagénicos.

#### 3.2.4.1. Efectos de la contaminación del aire a nivel cardiovascular

Los diversos contaminantes atmosféricos (PM<sub>10</sub>, O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>) han sido aceptados como factores de riesgo cardiovascular (FRCV) específicos (Buggeri et al, 2004) así como causa de muerte cardiorrespiratoria (Samet et al, 2000; Katsouyanni et al, 2001). Altos niveles de contaminación se correlacionan con hipertensión (Ibald-Mulli et al, 2001; Lin et al, 2017), arritmias (A Santurtún et al, 2017), aterosclerosis (Lawal, 2017) e infarto (Lee et al, 2017), entre otros procesos.

El mecanismo fisiopatológico de estas relaciones aún no se conoce bien, pero una de las hipótesis que se está analizando es que los contaminantes atmosféricos actúen directamente sobre los canales iónicos y el sistema inmune. Godleski y su equipo descubrieron que el PM altera el control autonómico del corazón, lo que explicarían que sea

un FR para trastornos del ritmo y muerte súbita (Godleski et al, 2000; Olgúin et al, 2003; Miller et al, 2007; Zanobetti et al, 2010).

**Las partículas PM<sub>2,5</sub>** han sido relacionadas con los SCA en numerosos estudios. A corto plazo, hay trabajos que demuestran que el aumento de nivel de las partículas varios días o semanas antes de un IAM se asocian con un aumento del riesgo del suceso (Kang et al, 2014; Wang et al, 2016). Esta asociación varía en función del tipo de IAM y características individuales (mujeres, diabéticos y ancianos parecían más propensos al efecto nocivo). Aunque se necesita más investigación en el tema, se cree que el IAMCEST tiene un riesgo mayor que el IAMSEST con la exposición a estas partículas (Gardner et al, 2014; Zhang et al, 2016). También a corto plazo se ha demostrado un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca con mayores niveles de PM<sub>2,5</sub> (Teng et al, 2014; Stranley et al, 2014; Rosenthal et al, 2013).

La exposición a largo plazo a PM<sub>2,5</sub> es un factor de riesgo para la morbilidad, la progresión y el pronóstico de un SCA (Wang et al, 2016); niveles altos de contaminantes se asocian con un aumento de la ratio de calcificación coronaria y una mayor rapidez de engrosamiento de la media e íntima de la carótida (Künzli et al, 2010).

Además, la exposición a **PM<sub>10</sub>** también ha sido documentado como un factor de riesgo para el desarrollo de ECV como fallo cardíaco, muerte súbita, arritmias, enfermedad arterial periférica y aumento en la hospitalización (Restrepo et al, 2016).

Las partículas PM<sub>10</sub> (Wellenius et al, 2006) y las PM<sub>2,5</sub> también se consideran un factor de riesgo para la ICC a corto plazo. Además, las PM<sub>10</sub> parece asociarse con un aumento de los ingresos por ictus isquémico (Wellenius et al, 2005; Shah A.S. et al, 2015).

En cuanto al **NO<sub>2</sub>**, numerosos estudios de casos y controles han encontrado asociaciones de este contaminante con IAM fatal y no fatal (Rosenlund et al 2006, 2008 y 2009; Hoek et al, 2013). En algunos estudios se sugiere que la asociación de NO<sub>2</sub> e IAM es mayor en adultos de mediana edad (entre 55 y 64 años) que en sujetos más jóvenes (Grazuleviciene et al, 2004).

También ha habido estudios españoles, como el que se llevó a cabo en la C. Valenciana: se observa una relación directa entre los niveles de NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, CO, PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub> con los ingresos por SC. Por cada incremento semanal de 10 µg/m<sup>3</sup> de NO<sub>2</sub>, los ingresos por SCA aumentan en 0,2 pacientes/100.000 habitantes. Sin embargo, **el SO<sub>2</sub>** es el que mejor relaciona sus niveles con los ingresos, sobre todo cuando son muy elevados (> 4 µg/m<sup>3</sup> semanales), y en los más ancianos (Ruvira et al, 2015).

Argacha y cols. publicaron un estudio evaluando si había exposición entre los contaminantes y una cohorte de 11000 IM con elevación del ST en Bélgica: se observó que había asociación con niveles en aumento, tanto de PM<sub>10</sub> en mayores de 75 años como de dióxido de nitrógeno en menores de 54 (Argacha et al, 2016).

En el caso del NO<sub>2</sub> se cree que su participación como FRCV es más limitada, ya que en muchas ocasiones lo que hace es potenciar los efectos de las PM como contaminante con efectos nocivos en la salud. Lo mismo ocurre con el **ozono**, si bien ciertos estudios han

demostrado su asociación con episodios de IAM horas o días después cuando subían sus concentraciones (Koken et al, 2003; Ruidavets et al, 2005).

Al analizar la **contaminación interior** es muy difícil establecer relaciones causales; sin embargo, se ha descrito que el riesgo de muerte global y cardiovascular (principalmente de infarto) es más alto en aquellos hogares que usan queroseno/diésel como combustible (Golestan Cohort Study). En un estudio desarrollado en Irán se describía que en aquellos hogares que llevaban 25 años al menos usando estos combustibles había un incremento relativo de la mortalidad del 25 % para las ECV y de hasta el 30 % para la cardiopatía isquémica. Por el contrario, los habitantes de hogares que utilizaban gas natural tenían un 6 % menos riesgo de muerte cardiovascular en comparación con otros combustibles.

Por otro lado, uno de los mayores contaminantes del aire interior es el humo del tabaco, que también afecta a los fumadores pasivos (hay un mayor riesgo de efectos adversos, tanto de IAM como de CI en general). La implantación del Acta de Aire Limpio en EEUU demostró ser beneficiosa para reducir los resultados adversos CDV a corto plazo. La prevalencia de IAM, CI y angina disminuyó significativamente (más del 50 %) en 10 estados del país donde se llevó a cabo esta medida (Lippert y Gustat, 2012).

## 4. OBJETIVOS

Los objetivos propuestos en el presente trabajo son:

- Estudiar las características demográficas de los pacientes que padecieron un IAM en la ciudad de Santander entre enero de 2001 y diciembre de 2015.
- Analizar la frecuencia de cada tipo de IAM.
- Describir el destino al alta de los pacientes hospitalizados por IAM atendiendo a la mortalidad según el sexo y el momento de ingreso (día de la semana y mes).
- Evaluar el patrón temporal de la incidencia de IAM en los 15 años de estudio (la tendencia anual, el comportamiento mensual y semanal).
- Valorar si existe o no relación entre los ingresos por IAM en el HUMV y distintas variables ambientales (factores meteorológicos y contaminantes atmosféricos).

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo tiene dos fases; inicialmente hemos realizado un estudio descriptivo de los ingresos por IAM en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), y posteriormente hemos llevado a cabo un análisis de correlación retrospectivo analizando la relación entre los ingresos por IAM y distintos factores ambientales (contaminantes atmosféricos y variables meteorológicas).

El HUMV es un hospital universitario de tercer nivel dotado con más 700 camas de hospitalización siendo centro de referencia en la Comunidad de Cantabria.

### 5.1. Datos sanitarios y demográficos

Se analizaron los IAM diarios que se atendieron en el HUMV entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2015. Para ello se solicitó al servicio de admisión del HUMV todos los ingresos que hubieran sido categorizados con el código CIE-9 410 (Clasificación Internacional de Enfermedades). Los códigos para el infarto de miocardio en la CIE-9-MC, bajo la categoría 410, identifican el lugar del IAM. Así, la asignación del código puede basarse tanto en el lugar como en la existencia o no de elevación del ST.

- Los códigos 410.0-410.6 y 410.8 especifican lugares que equivalen al IAMCEST, con el lugar identificado por la localización de la elevación del ST en el ECG.
- El código 410.7 hace referencia al infarto subendocárdico (o también llamado infarto no transmural) y equivale a el IAMSEST.
- El código 410.9 (IAM con sitio no especificado) no indica el lugar o dónde está la elevación ST.

Adicionalmente a la fecha de ingreso, se recogió el sexo, el tipo de infarto, la edad y el destino final del paciente (domicilio, alta voluntaria, ingreso o fallecimiento).

El HUMV es unidad de referencia coronaria en Cantabria, por ello todos los IAM sospechados o confirmados son remitidos a este hospital desde toda la provincia.

Para el análisis de la incidencia se recogieron los datos de la población residente en Cantabria durante el periodo de estudio (2001-2015). La fuente de datos fue el Instituto Cántabro de Estadística (ICANE).

### 5.2. Datos ambientales

Se recogieron datos diarios de la ciudad de Santander de los principales contaminantes atmosféricos (Monóxido de Carbono [CO], Monóxido de Nitrógeno (NO), Dióxido de Nitrógeno (NO<sub>2</sub>), Ozono (O<sub>3</sub>), Dióxido de Azufre [SO<sub>2</sub>] y Material Particulado de diámetro inferior a 10 micras (PM<sub>10</sub>)) durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2015. Se trabajó con las series de la estación fija de medida de Tetuán, por ser de fondo urbano y encontrarse estratégicamente localizada en el centro de la ciudad, recogiendo las medidas más representativas de las características del aire que respira la población. La fuente de los datos fue el Centro de Investigación y Medio Ambiente

de Cantabria (CIMA). Los datos fueron sometidos a un proceso de control y validación mediante la eliminación de datos manifiestamente incorrectos.

Asimismo se incluyeron en el estudio datos diarios de distintas variables meteorológicas: velocidad máxima del viento, humedad promedio diaria, temperatura máxima, mínima y media, presión máxima y mínima, volumen de precipitación y radiación solar global. Para ello, se trabajó con la estación de medida de “Santander-Parayas” por contener las series históricas más completas dentro de la ciudad. La fuente de los datos meteorológicos fue la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET).

### **5.3. Análisis estadístico**

El análisis observacional del patrón temporal de los ingresos por ACVA en Santander se realizó mediante la elaboración del calendario semanal y mensual; posteriormente se hizo un análisis de varianza para evaluar si existían diferencias significativas. Para calcular la tendencia anual de la incidencia se empleó el test no paramétrico Tau b de Kendall.

Con el objetivo de evaluar la asociación entre las variables ambientales y los ingresos por IAM, se creó un modelo de regresión de Poisson en el que la variable dependiente fueron los ingresos por IAM, como covariables se tuvieron en cuenta la estacionalidad y la tendencia, y como variables predictoras se analizó el efecto de los contaminantes atmosféricos y de las variables meteorológicas anteriormente descritas.

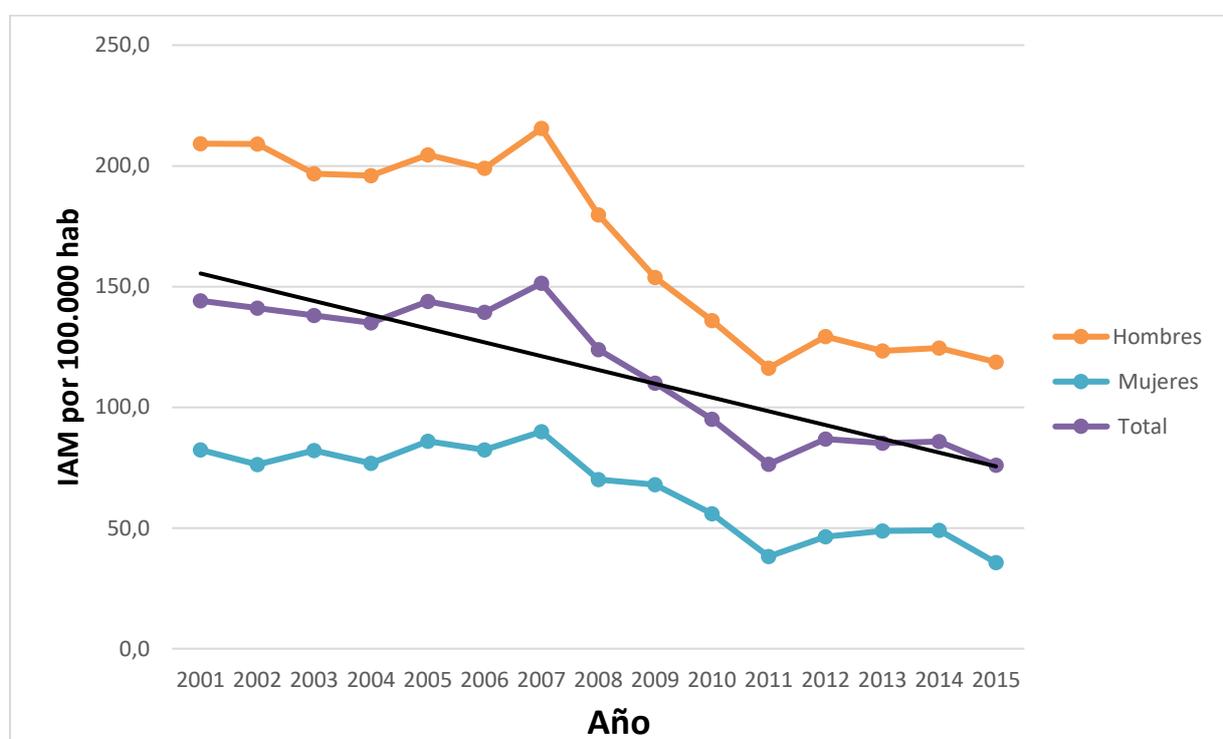
El efecto de los factores analizados se expresa como el incremento porcentual que un aumento de 10 unidades en la variable predictora supondría en los ingresos finales por IAM (el cálculo sólo se incluye para aquellas variables con las que la relación encontrada en el modelo fue estadísticamente significativa,  $p < 0,05$ ).

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Análisis de los ingresos por infarto agudo de miocardio

El estudio anual de los IAM atendidos en el HUMV muestra que el número de ingresos se mantuvo relativamente estable durante el período 2001-2006, hasta alcanzar un pico de incidencia en el año 2007 con 867 casos absolutos y una tasa de 151 IAM por cada 100.000 habitantes. En los últimos años se ha producido una tendencia descendente (tanto en varones como en mujeres), alcanzándose una incidencia mínima de casos en 2011 y 2015 (76 casos por 100.000 habitantes en ambos años). A lo largo del periodo la tendencia es descendente y estadísticamente significativa ( $CC=-0,714$ ;  $p=0,0002$ ).

En el análisis estratificando por sexo las incidencias más bajas se volvieron a encontrar en esos dos años (116 por 100.000 hombres y 38 por 100.000 mujeres en 2011; 119 y 36 en 2015). En ambos sexos se detectó una tendencia descendente y estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) (ver figura 9).



**Figura 9:** Tasas anuales de infarto por cada 100.000 habitantes (totales y desglose por sexo) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante el periodo 2001-2015.

En nuestro estudio, los valores calculados tienen en cuenta como población susceptible a todos los habitantes de la comunidad autónoma: aunque existen hospitales comarcales donde se puede atender a los pacientes, el único hospital de referencia por poseer Unidad Coronaria es el HUMV y todos los pacientes deben ser derivados a él.

La incidencia media durante el período de estudio fue de 116 infartos por 100.000 habitantes en la comunidad de Cantabria.

La incidencia de ingresos a lo largo de los 15 años en el estudio fue superior en hombres (167 casos por 100.000 hombres) que en mujeres (66 ingresos por 100.000), lo que concuerda con lo descrito en otros trabajos realizados en países vecinos.

AÑO	VARÓN		MUJER		GLOBAL	
	Casos totales	Tasa por 100000 habitantes	Casos totales	Tasa por 100.000 habitantes	Casos totales	Tasa por 100.000 habitantes
2001	548	209	227	82	775	144
2002	553	209	212	76	765	141
2003	528	196	231	82	759	138
2004	531	196	218	77	749	135
2005	562	205	247	86	809	144
2006	553	199	239	82	792	139
2007	604	<u>216</u>	263	<u>90</u>	867	<u>151</u>
2008	513	180	208	70	721	124
2009	444	154	204	68	648	110
2010	394	136	169	56	563	95
2011	337	<u>116</u>	116	<u>38</u>	453	<u>76</u>
2012	375	129	141	46	516	87
2013	356	123	148	49	504	85
2014	357	125	148	49	505	86
2015	338	<u>119</u>	107	<u>36</u>	445	<u>76</u>
<b>TOTAL</b>	<b>6993</b>	<b>167</b>	<b>2878</b>	<b>66</b>	<b>9871</b>	<b>116</b>

**Tabla 1:** Ingresos en el HUMV durante el periodo 2001-2015 estratificado por sexo. Datos absolutos y tasa por 100.000 habitantes.

La prevalencia poblacional de CI en España oscila entre el 7 y el 8%, y es la principal causa de hospitalización en los mayores de 65 años (López Suárez et al, 2013). Según la literatura, las tasas de incidencia de IAM en España se han mantenido estables durante los últimos 20 años del pasado siglo, antes de la aprobación de la nueva definición del IAM de 2000 (Sans et al, 2005; Gil et al, 2007).

La nueva definición clínica del IAM hizo que se añadieran las troponinas como marcador diagnóstico (las troponinas son más sensibles y específicas que la creatinina-quinasa como marcadores plasmáticos para detectar la necrosis miocárdica). Este cambio en los criterios ha permitido que más IAM sean diagnosticados (Parikh et al, 2009) y por ello en los estudios longitudinales de infartos es necesario atender al período incluido en el análisis.

En los primeros años del siglo XXI se observó un aumento de la incidencia: en parte, probablemente a esta nueva definición, pero también al envejecimiento de la población (grupo especialmente de riesgo como se explicó en la introducción) y a los avances en métodos diagnósticos y terapéuticos que han permitido mejorar notablemente las tasas de supervivencia: en consecuencia se producen nuevos eventos en pacientes ya predispuestos a sufrir otro infarto (Dégano et al, 2013).

En el año 2008, la incidencia acumulada de IAM en España en individuos de 35-74 años según el estudio REGICOR fue de 257 y 70 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente (Agüero et al, 2013); estos resultados son ligeramente superiores a los encontrados en nuestro análisis (si bien en nuestra cohorte de ese año se incluyen a personas de todas las edades).

Otros trabajos realizados en nuestro país describen tasas de incidencia que oscilan según la región de estudio; la incidencia poblacional de IAM para personas de 25 a 74 años oscila entre 135 y 210 casos por 100.000 habitantes/año en hombres y entre 29 y 61 casos por 100.000 en mujeres. Esta incidencia se multiplica por 10 a partir de los 75 años, e incluso por 20 en las mujeres (Medrano et al, 2006; Marrugat et al, 2002 y 2004; Sans et al, 2005). En la figura 10 se recogen varios de los estudios realizados sobre el IAM y la CI.

	Año	Ámbito	Edad	Hombres	Mujeres	Referencia bibliográfica
Ambos sexos						
<b>Incidencia poblacional IAM</b>						
Estudio IBERICA	1997-98	7 CCAA	25-74	207 x10 <sup>3</sup> p-a.	45 x10 <sup>3</sup> p-a.	Eur J Epidemiol 2004;19:831-9
Estudio IBERICA-Murcia	1997-98	Murcia	25-74	191 x10 <sup>3</sup> p-a.	61 x10 <sup>3</sup> p-a.	Informe nº34.2003.Con San Murcia
Registro REGICOR (Girona)	1990-92	Local	25-74	135 x10 <sup>3</sup> p-a.	29 x10 <sup>3</sup> p-a.	J Int Epidemiol. 1998; 27: 599-604
Estudio MONICA (Área Barc)	2005	Local	25-74	209 x10 <sup>3</sup> p-a.	56 x10 <sup>3</sup> p-a.	Eur Heart J 2005; 26 5): 505-15
Registro REGICOR (Girona)	1997	Local	>74	1500 x10 <sup>3</sup> p-a.	830 x10 <sup>3</sup> p-a.	Rev Esp Cardiol 2002;55:337-46
<b>Incidencia hospitalaria CI</b>						
CMBD	1999	Nacional	Todas	111.291 altas		<a href="http://www.msc.es">http://www.msc.es</a>
Encuesta Morbilidad Hosp	2000	Nacional	Todas	101.736 altas	44.284 altas	<a href="http://cne.isciii.es">http://cne.isciii.es</a>
				167 x10 <sup>3</sup> p-a.	64 x10 <sup>3</sup> p-a.	
<b>Incidencia cohortes CI</b>						
Manresa	1968-96	Ocupacional	>30	500 x10 <sup>3</sup> p-a.	-	Rev Esp Cardiol 2001;54:1146-54
Estudio ZACARIS-I	1994-99	Multic. At. 1 <sup>a</sup>	>25	640 x10 <sup>3</sup> p-a.	400 x10 <sup>3</sup> p-a.	Clin Drug Invest 2002;22:241-51
Estudio DRECE	1992-97	Multic. At. 1 <sup>a</sup>	5-60	Con riesgo CV: 690 x10 <sup>3</sup> p-a. Sin riesgo CV: 170 x10 <sup>3</sup> p-a.		Med Clin (Barc) 2000;115:726-29
<b>Prevalencia pobl. angina</b>						
Estudio PANES	1995-96	Nacional	45-74	7,3%	7,7%	Rev Esp Cardiol 1999;52:1045-56

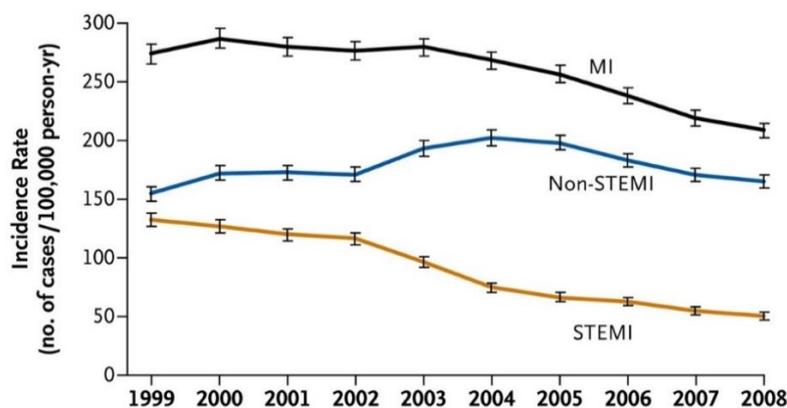
**Figura 10:** Incidencia del IAM, de la CI y prevalencia de angina en varios estudios españoles. Fuente: *Rev. Esp. Salud Pública vol.80 no.1 (Madrid, 2006).*

Otros resultados a destacar son los obtenidos en el estudio en el que se analizó la incidencia de IAM en 7 regiones diferentes de España, obteniendo tasas muy similares a los de nuestro análisis. La población de estudio fue de aproximadamente 8 millones de habitantes. Según las estimaciones en este trabajo, la tasa de ataque o incidencia acumulada en hombres y mujeres de 25 a 74 años fue de 207 (IC 95%: 175-252) y 45 (36-65) por 100.000, respectivamente. La diferencia entre el área con la menor incidencia (Girona, 175 por 100.000 hombres y País Vasco, 36 por 100.000 mujeres) y aquella con la mayor (Murcia, 252 y 65 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente) era aproximadamente del 50% (García et al, 2003).

En una revisión de Beltrame y cols en 2012 se evidenció una disminución de la incidencia global del IAM en los últimos 30 años en países desarrollados (incluyendo también países como China o Japón); estos hallazgos son parecidos a los descritos en otros estudios (Masoudi et al, 2004; Myerson et al, 2009).

Los estudios en países europeos, como Reino Unido, han demostrado un descenso en la incidencia del 25 % entre 2000 y 2009 (Smolina et al, 2012). En global, y similar a nuestro estudio, la incidencia de IAM en países desarrollados según este artículo es de aproximadamente 200 casos por 100.000 habitantes.

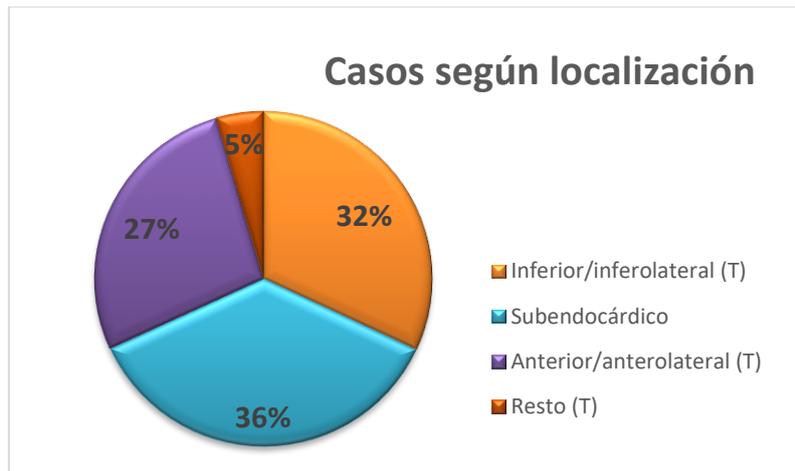
Por su parte, las tasas descritas en algunos trabajos realizados en EEUU se asemejan mucho a las europeas. Un estudio realizado en California (ver figura 11) describía una tasa de incidencia de IAM (ajustada por edad y sexo) máxima en 2000 (287 casos por 100.000 personas) y un descenso entre 2001 y 2008, año en el que se registraba el mínimo (208 casos por 100.000 personas); existía un descenso relativo del 24 % durante los años de ensayo. La máxima incidencia en el año 2000 fue probablemente debida al cambio en los criterios diagnósticos mencionados. El trabajo recoge que la región en la que se realizó el estudio presentaba una alta prevalencia de ciertos FRCV (principalmente obesidad, niveles de LDL e hipertensión) (Yeh et al, 2010) y un descenso a nivel global en los IAM como se ha descrito en nuestros resultados.



**Figura 11:** Incidencia de IAM (1999-2008), desglosada por elevación del ST o no. Fuente: *New England Journal of Medicine* 2010; 362:2155-2165.

## 6.2. Análisis del tipo de infarto

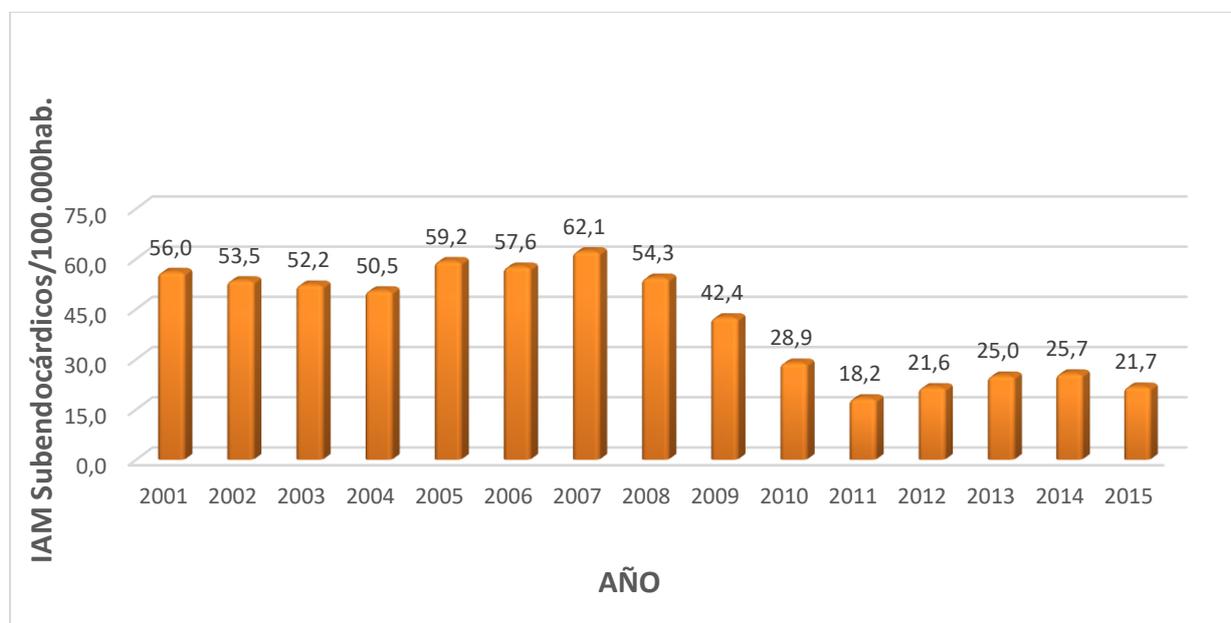
Nuestro estudio encontró que de los 9871 IAM que ingresaron durante los 15 años comprendidos en el estudio, 3573 eran subendocárdicos (un 36 %) y 6298 (un 64%) eran transmurales (es decir, presentaban elevación del ST en el ECG al diagnóstico). De todos los infartos transmurales, el 50% afectaban a la cara inferior, el 42,8% a la cara anterior y el 7,2% tenían otra localización (en la mayoría de los casos afectaban a la cara posterior).



**Figura 12:** Ingresos por IAM (según localización del infarto) en HUMV durante el periodo 2001-2015. T=transmurales.

Estos valores son bastante similares a los encontrados en otros lugares. Pomes y cols describieron que el 75 % de los IAM analizados presentaban cambios del ST sugestivos de infarto transmurales y sólo ¼ de ellos eran subendocárdicos (Pomes et al, 2009).

En el caso de los infartos subendocárdicos se evaluó su tendencia (ver figura 13) a lo largo de estos 15 años: el pico máximo de incidencia ocurrió entre 2005-2008, cuando se alcanzan tasas cercanas a 60 ingresos por cada 100.000 habitantes (2007 es el único año dónde se supera este valor, con 62 casos por 100.000). En años posteriores se observa un decremento en la incidencia, hasta alcanzar un valor mínimo en 2011 de 18 casos de IAMSEST por cada 100.000 personas.



**Figura 13:** Ingresos anuales (en tasa por 100.000 habitantes) por IAM subendocárdicos en HUMV en el periodo 2001-2015.

Este descenso de infartos subendocárdicos iría en correlación con la disminución global de ingresos por IAM en los últimos años (que ya se comentó previamente). En EEUU, entre 2002 y 2005 la tasa global descendió de 309 a 266 por 100.000 hab., siendo el descenso de los IAM subendocárdicos menos pronunciado (de 191 a 179 ingresos); en el caso de los IAM transmurales, se pasó de 118 a 87 casos por 100.000 habitantes (Nallamothu et al, 2007).

Estudios previos mencionan que la incidencia del IAMSEST aumentó especialmente entre finales de los años 90 y la década 2000-2010: esto se debería en parte al cambio de criterios diagnósticos en el 2000. Con ello, la detección de la necrosis miocárdica (aún sin elevación del ST) permite clasificar un caso como infarto y por ende, hay un aumento de la incidencia proporcional de IAMSEST. Se calcula que entre el 30 y el 40% de todos los IAM diagnosticados mundialmente no presentan onda Q y por tanto son subendocárdicos.

### 6.3. Análisis de IAM por grupos de edad

La edad media de los ingresos atendidos en el HUMV fue de 67,8 años. Del total de ingresos un 57 % sucedieron en personas de entre 45 y 75 años, un 38 % en mayores de 75 años y sólo un 5 % en menores de 45 años.

Al realizar el análisis por sexo (ver tabla 2) se aprecian diferencias en la distribución de casos según el grupo de edad. Mientras que en los hombres el mayor número de casos se acumuló entre los 45 y los 75 años (el 63,4% de los ingresos totales), en las mujeres el mayor número de casos se dio en aquellas que tenían 76 años o más (57 % del total).

La edad media de incidencia del IAM en hombres se sitúa en 65,1 años mientras que en mujeres es de 74,1 años. Esta diferencia en la edad media se constata en la literatura revisada: las mujeres experimentan el primer episodio de IAM unos 9-10 años más tarde que los hombres, en parte porque los hombres presentan mayores factores de riesgo (y de más intensidad) a edades más tempranas (Anand et al, 2008).

	Hombre	Mujer	Total
<45 años	478	79	557
45-75 años	4436	1158	5594
>75 años	2079	1641	3720
Total	6993	2878	9871

**Tabla 2:** Ingresos por IAM según la edad y el sexo en el HUMV entre 2001-2015.

En el caso de las mujeres, el predominio de IAM en edades superiores a 75 años se ha observado en otros estudios (González Casaña et al, 2008; Mehta et al, 2016). Por ejemplo, Mozaffarian y cols, a partir de datos de la American Heart Association, encontraron que la

edad media a la que las mujeres padecían un IAM era de 71 años, en comparación con 65 años en los varones (Mozaffarian et al, 2015).

Esta diferencia en la edad media a la que acontecen los IAM, en función del sexo, se cree que se debe al efecto protector de los estrógenos circulantes en el endotelio vascular de las mujeres (Moreau et al, 2012; Chakrabarti et al, 2014), cuyo riesgo aumentaría notablemente a partir de la menopausia. Sin embargo, la terapia hormonal postmenopáusica no está indicada al no prevenir la progresión de la aterosclerosis ya establecida y poder ser responsable, paradójicamente, de que se desencadenen eventos coronarios en pacientes de avanzada edad.

La incidencia del IAM aumenta notablemente con la edad. En un estudio en Tarragona en mayores de 60 años se observó una incidencia de 475 episodios por 100.000 hab. (La incidencia en hombres fue de 681 por 100.000 y en mujeres de 311) (Vila et al, 2015).

El menor número de eventos en menores de 45 años concuerda con lo recogido en la bibliografía estudiada: en ella se describe que en los adultos jóvenes sólo se acumulan entre un 2 y un 5% del total de casos (Avezum et al, 2005; Morillas et al, 2007; Alonso et al, 2012). Sin embargo, se presupone que la incidencia en este grupo de edad irá en aumento debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo en los adultos jóvenes, principalmente el tabaquismo, la dislipemia y el estilo de vida sedentario (Egred et al, 2005; McMurray et al, 2012; Agarwal et al, 2014). En el caso de este grupo de edad la etiología más probable del IAM sigue siendo la aterosclerosis coronaria, pero hay que tener en cuenta otras posibles etiologías como las vasculitis, los estados de hipercoagulabilidad o el vasoespasmó (endógeno o mediado por tóxicos, principalmente la cocaína).

## **6.4. Análisis del comportamiento temporal del IAM**

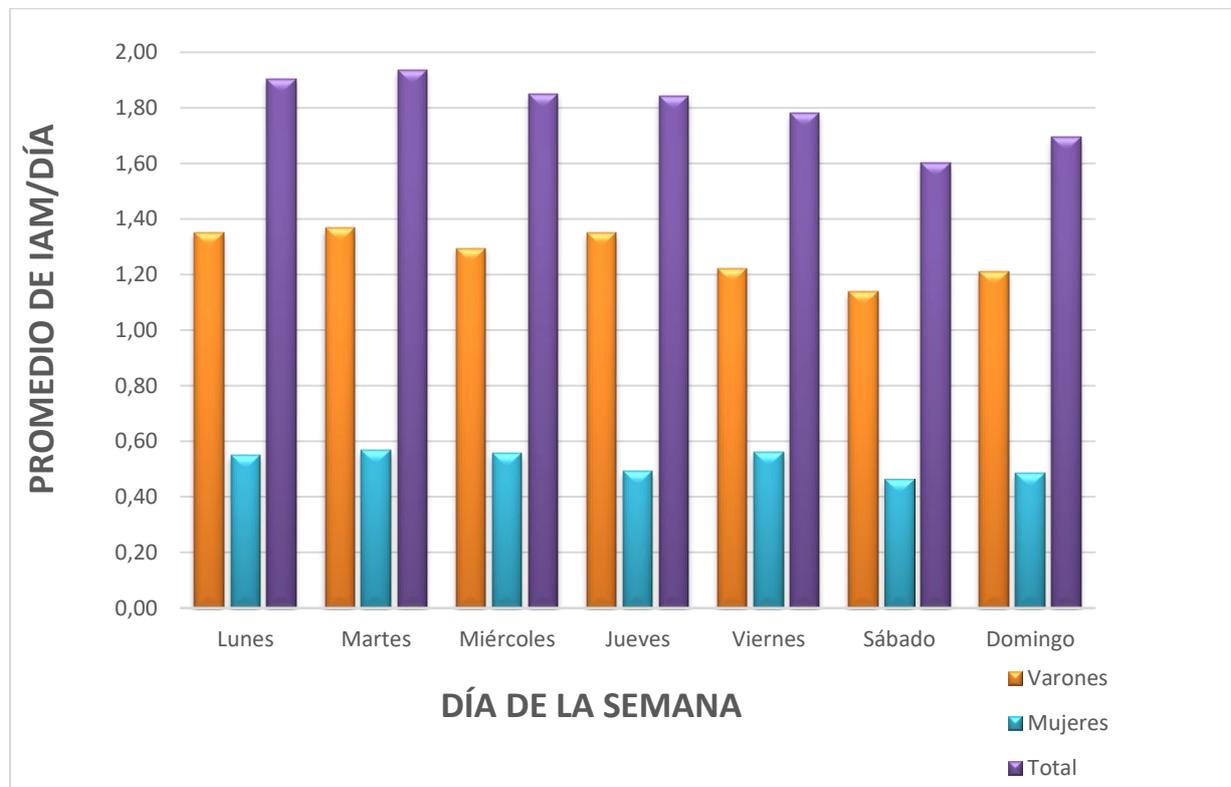
### **6.4.1. Análisis semanal del IAM**

El análisis temporal de los ingresos por IAM en el HUMV durante los 15 años de estudio mostró diferencias significativas a nivel semanal ( $p= 0,000005$ ). En la figura 14 se representan los casos promedio por día de la semana; como se puede apreciar, se acumula un mayor número de ingresos durante los días laborales mientras que los fines de semana la incidencia comienza a descender, siendo mínima los sábados.

Durante los 15 años, el mayor número de casos se observa los martes (1,94 casos por día) seguido de una media de 1,90 infartos en lunes, mientras que el menor número de infartos se registra los sábados (1,60 casos promedio) y el domingo (1,70 eventos de media).

Una posible explicación a estos resultados sería el ambiente más relajado que habitualmente existe durante el fin de semana y que favorecería el bienestar individual; otra posible hipótesis sería atribuir esta menor incidencia a una peor atención y mayor tasa de errores diagnósticos durante el fin de semana, donde los recursos hospitalarios no son iguales que de lunes a viernes.

En la figura se puede observar las variaciones estratificando por sexo: la diferencia total se basa principalmente en el número de casos en varones, mientras que los infartos en mujeres mantienen un patrón semanal mucho más lineal (el máximo se registra los martes, 0,57 casos, y el mínimo es de nuevo el sábado con 0,46 casos de media).



**Figura 14:** Ingresos promedio por IAM (según sexo y día de la semana) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante el periodo 2001-2015.

Hay autores que han hallado resultados semejantes: concretamente han descrito un incremento de ingresos por eventos cardiovasculares los lunes (Kinjo et al, 2004; Manfredini et al, 2011) y un pico mínimo durante el fin de semana.

La observación del máximo de casos de IAM en lunes-martes (a principio de semana) es de particular interés, ya que es compatible con la hipótesis de que los factores externos juegan un papel desencadenante en la aparición del IAM. Aunque no se posee información detallada sobre la situación laboral de los pacientes del estudio, es razonable suponer que hay un aumento en la carga física y estrés psicosocial los lunes y martes (tras el fin de semana) en la mayoría de los pacientes que trabajan.

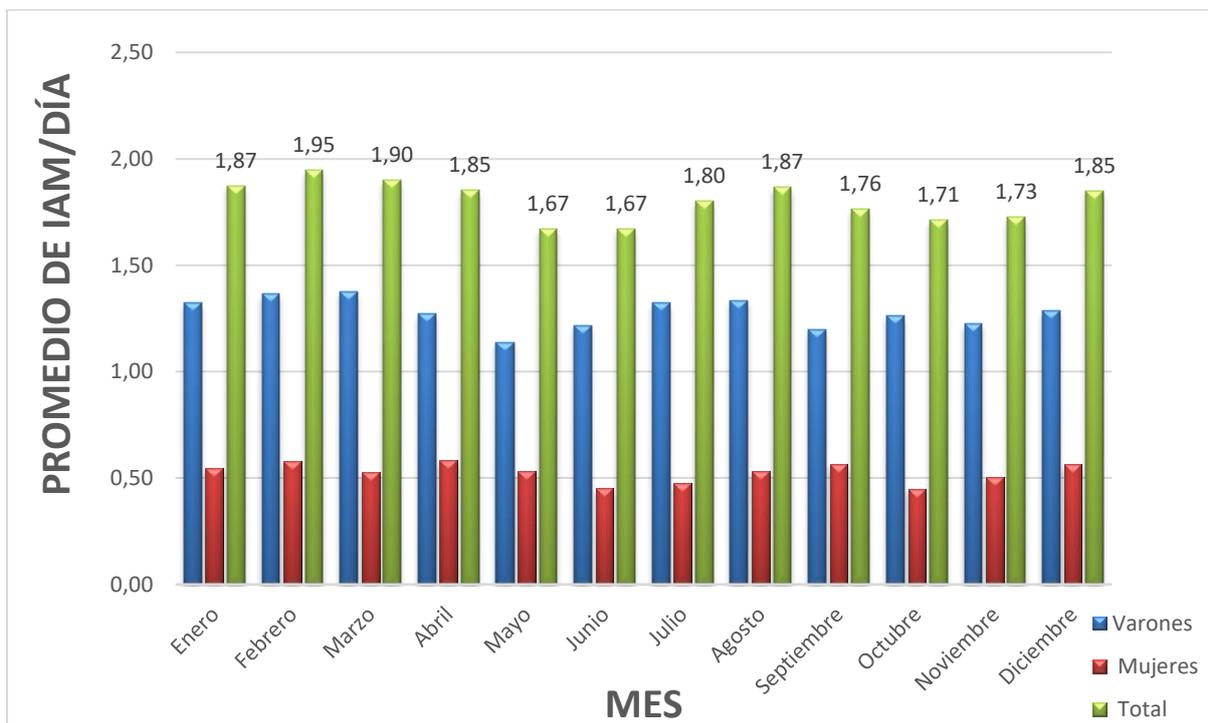
El riesgo de sufrir un IAM es mayor por la noche o en las primeras horas tras despertarse, especialmente en aquellos sujetos con ausencia de factores de riesgo típicos (Strike y Steptoe, 2005). La variación circadiana ocurre todos los días, pero la frecuencia de infartos por la mañana es mayor durante los días laborales que en el fin de semana (WHO International Study Group).

Día	EVENTOS ABSOLUTOS			EVENTOS PROMEDIO		
	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total
Lunes	1059	432	1491	1,35	0,55	1,90
Martes	1071	445	1516	1,37	0,57	1,94
Miércoles	1014	435	1449	1,30	0,56	1,85
Jueves	1057	386	1443	1,35	0,49	1,84
Viernes	955	438	1393	1,22	0,56	1,78
Sábado	890	363	1253	1,14	0,46	1,60
Domingo	947	379	1326	1,21	0,48	1,70

**Tabla 3:** Ingresos absolutos promedio por IAM (según sexo y día de la semana) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante el periodo 2001-2015.

#### 6.4.2. Análisis mensual del IAM

En el estudio del patrón mensual (representado en la figura 15) se aprecia que existen diferencias estadísticamente significativas en los ingresos según el momento del año ( $p=0,021$ ).



**Figura 15:** Ingresos mensuales promedio de IAM cada día (total y estratificado por sexo) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante el periodo 2001-2015.

Existe un pico de incidencia en los primeros meses del mes, siendo el máximo promedio de casos en febrero (1.95 casos de media cada día de febrero), seguido de marzo (1.90) y enero (1.87).

Los ingresos por mes van descendiendo durante la primavera alcanzando el valor mínimo en mayo y junio (1.67 ingresos promedio cada día de esos meses) para volver a ascender durante los meses de verano (en julio hay 1.8 casos y en agosto 1.87 cada día) y descender con el otoño.

Una hipótesis posible es que los cambios de temperatura más extremos que suceden tanto en invierno como en verano sean la causa del patrón mensual del IAM; según Douglas y cols el cambio de temperatura relativo (no el absoluto) es uno de los factores más determinantes en la incidencia del SCA (Douglas et al, 1995).

En un estudio llevado a cabo en EE.UU durante 10 años se observó un resultado similar al descrito en este trabajo, con un pico de incidencia en invierno (enero-febrero) y otro a finales de verano (agosto-septiembre), registrándose el mínimo en primavera. En el caso de este estudio, el patrón mensual de las muertes no se relacionó con la temperatura (Mbanu et al, 2007).

En el proyecto PRIMVAC desarrollado en 2004 se encontró un patrón estacional del número de ingresos por IAM, con un aumento en los meses fríos y un descenso en los meses cálidos. En este mismo estudio español se demostró que la edad condicionaba el efecto de los factores medioambientales en el IAM: aquellos pacientes mayores de 65 años eran más susceptibles a mecanismos que causaban una mayor incidencia de casos en invierno (González et al, 2004).

## **6.5. Análisis de la mortalidad asociada a IAM**

En la recogida de datos también se tuvo en cuenta la evolución y el destino de los pacientes ingresados por IAM (fallecimiento, traslado al domicilio, ingreso en otro hospital o planta, y alta voluntaria).

De los 9871 ingresos por IAM: un 87,4 % finalizaron con alta al domicilio, un 9,4 % fallecieron durante el ingreso, un 3% fueron derivados a otro hospital o planta y un 0,2% pidieron el alta voluntaria.

Según el informe RECALCAR, la mortalidad intrahospitalaria por IAM fue de un 7,3 % en toda España en el año 2012. Sin embargo, existe cierta disparidad entre las regiones autónomas y Cantabria estaría por encima de la media (Sociedad Española de Cardiología, 2014).

Al igual que ocurría con la incidencia, la mortalidad por IAM está disminuyendo en los países desarrollados (Nichols et al, 2014; Mozaffarian et al, 2015) pero la magnitud de esta reducción podría ser diferente entre países. Orozco y cols encontraron que en España esta disminución era de hasta un 40 % a lo largo del período 1990-2006. La tasa de mortalidad por IAM en 2012 en España fue de 81,5/100000 habitantes para los varones y de 33,56/100000 en mujeres (Orozco-Beltrán et al, 2012).

La hipótesis más aceptada es que son dos los factores principales causantes de esta disminución en la mortalidad: por un lado, el control más cercano e individualizado de los

principales FRCV (sobre todo el tabaco) y por otro los avances en tratamientos médicos con una mayor eficacia (Unal et al, 2013).

Las características de los hospitales son relevantes para explicar la variación de la probabilidad individual de morir por un infarto: el tipo de hospital, ser atendido por un servicio de cardiología específico o la práctica de intervencionismo coronario son variables que se asocian independiente y significativamente con la supervivencia de los pacientes con IAM ingresados en los hospitales del Servicio Nacional de Salud (Bertomeu et al, 2013).

#### 6.5.1. Análisis de la mortalidad anual

Al analizar el porcentaje de pacientes que fallecen a lo largo de los años comprendidos entre 2001 y 2015 se encuentra que existe una tendencia descendente y estadísticamente significativa ( $CC=-0,562$ ;  $p=0,004$ ) (ver tabla 4).

El fallecimiento tras el ingreso supuso el 10 % de los casos en la primera mitad del período de estudio (salvo 2005-2006), alcanzándose una mortalidad máxima en el año 2007 de casi el 12 %. Sin embargo, hay un decremento en las tasas de mortalidad alcanzándose en 2015 el pico mínimo (el 6,7 % de los IAM registrados ese año terminaron con el fallecimiento del paciente).

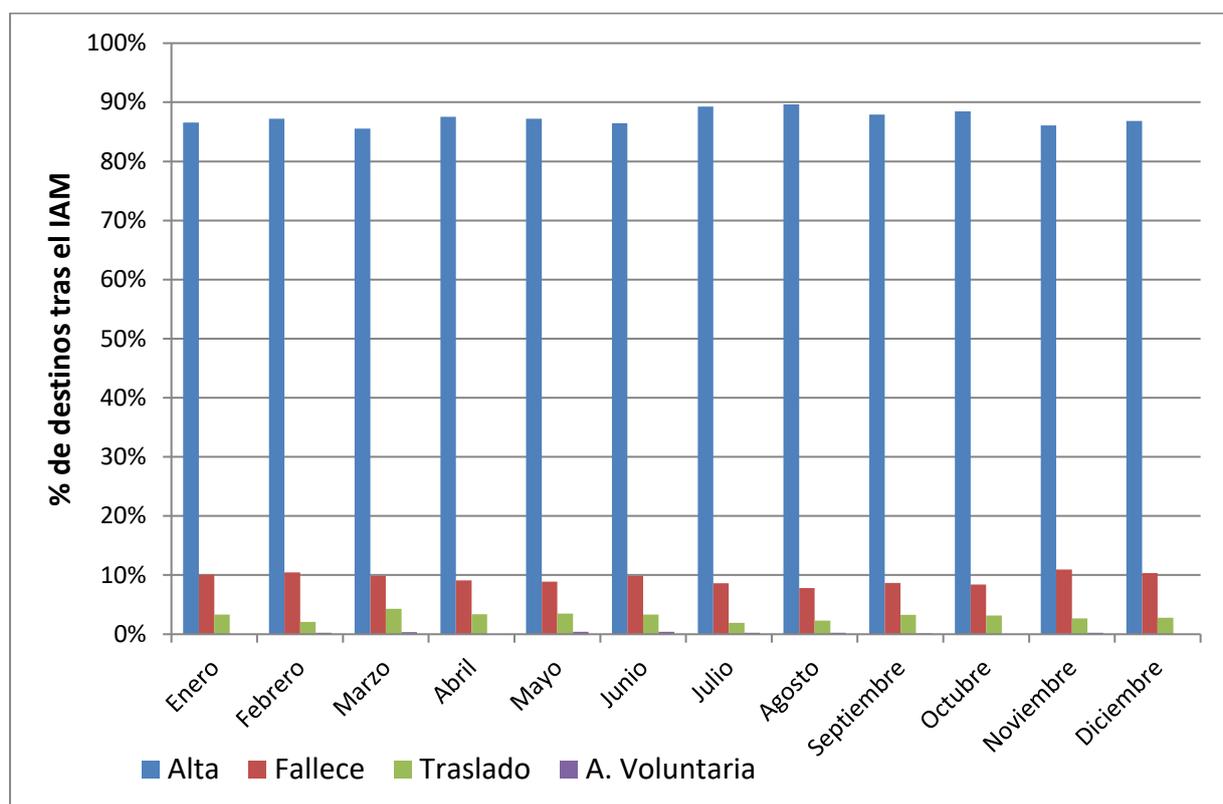
AÑO	Fallecimientos	Casos totales	% del total
2001	78	775	<b>10,06</b>
2002	84	765	<b>10,98</b>
2003	87	759	<b>11,46</b>
2004	79	749	<b>10,55</b>
2005	72	809	8,9
2006	74	792	9,34
2007	102	867	<b>11,76</b>
2008	63	721	8,74
2009	50	648	7,72
2010	50	563	8,88
2011	41	453	9,05
2012	40	516	7,75
2013	45	504	8,93
2014	35	505	<u>6,93</u>
2015	30	445	<u>6,74</u>

**Tabla 4:** Mortalidad por IAM en el HUMV (desglosada en número absoluto y porcentaje según los ingresos totales) en el período 2001-2015.

### 6.5.2. Análisis de la mortalidad mensual

En el estudio de la variación del destino de las personas tras el ingreso por IAM existen diferencias estadísticamente significativas según el mes ( $p=0,005$ ) (ver tabla 5).

La mortalidad superó el 10 % en los meses más fríos (enero, febrero, noviembre y diciembre) que coincide con los meses en los que la incidencia también era mayor. El mínimo se registra en agosto, cuando fallece el 7,8% de los pacientes que ingresan.



**Figura 16:** Análisis mensual según el destino tras el ingreso del IAM en el HUMV (en porcentajes) en el período 2001-2015.

Diciembre es un mes en el que varios autores han descrito un pico de incidencia en la mortalidad por IAM: hay un incremento continuo desde otoño hasta febrero, momento en que se empieza a ver una caída paulatina en el porcentaje de casos que fallecen (Biedrzycki y Baithun, 2006; Dilaveris et al, 2006; Loughnan et al, 2008).

El patrón estacional de la mortalidad se ha descrito también para otras enfermedades cardiovasculares. Los factores a los que se atribuye el aumento de mortalidad invernal son variados, las diferencias en las horas de luz parece que pudieran jugar un factor clave, además del estrés térmico que se discutió anteriormente (González et al, 2004).

Destino tras el ingreso				
Mes	Alta	Fallece	Traslado	A. Voluntaria
Enero	86,6%	10,1%	3,3%	0,0%
Febrero	87,2%	10,4%	2,1%	0,2%
Marzo	85,5%	9,8%	4,3%	0,3%
Abril	87,5%	9,1%	3,4%	0,0%
Mayo	87,2%	8,9%	3,5%	0,4%
Junio	86,4%	9,8%	3,3%	0,4%
Julio	89,2%	8,6%	1,9%	0,2%
Agosto	89,6%	7,8%	2,3%	0,2%
Septiembre	87,9%	8,7%	3,3%	0,1%
Octubre	88,4%	8,4%	3,1%	0,0%
Noviembre	86,1%	10,9%	2,7%	0,3%
Diciembre	86,9%	10,3%	2,8%	0,0%

**Tabla 5:** Análisis mensual según el destino tras el ingreso del IAM en el HUMV (en porcentajes) en el período 2001-2015.

### 6.5.3. Análisis de la mortalidad semanal

El estudio de la variación semanal de la mortalidad por IAM mostró que no había diferencias estadísticamente significativas según el día de ingreso. Sin embargo, es reseñable que a nivel porcentual la máxima mortalidad se registró durante el fin de semana y la mínima los jueves.

En diversas revisiones se encuentra un incremento de la incidencia, pero sobre todo de la mortalidad, durante el fin de semana (Kostis et al, 2007; Hong et al, 2010).

Magid y cols realizaron un análisis en un hospital de Denver y obtuvieron una OR de 1.07 (IC 95%: 1.01-1.14 con una  $p=0.02$ ) al valorar la mortalidad del fin de semana con respecto al resto de días. Además, se valoró el tiempo desde la llegada del paciente a la urgencia hasta la realización de la intervención percutánea (en condiciones normales no debe ser superior a 90 minutos): durante el fin de semana este intervalo de tiempo superó las 2 horas en un 40 % de los casos en comparación con el 27,7 % durante horas laborales de lunes a viernes ( $p<0.001$ ). Este mayor período hasta la actuación se observó para procedimientos concretos como la angioplastia percutánea y no para la fibrinólisis (Magid et al, 2005).

En el caso de otro ensayo, realizado en Nueva Jersey, se atribuye igualmente esta mayor mortalidad en sábado/domingo a una menor realización de procedimientos invasivos: además, para evitar posibles sesgos, se procedió a ajustar los resultados por características demográficas, comorbilidades y localización del infarto, manteniéndose significativa la diferencia en mortalidad (Kostis et al, 2007).

En 2012 se encontraron resultados semejantes en una publicación en Reino Unido pero los autores lo atribuyeron al peor acceso a recursos sanitarios durante el fin de semana, así como a una menor calidad de la atención y manejo del paciente durante estos días (Freemantle et al, 2012).

Isogai y cols realizaron un estudio en Japón y describieron que la mortalidad en fin de semana aumentaba, aun cuando las medidas percutáneas de intervención coronaria en varios de los hospitales eran igual de accesibles (o mejores) el fin de semana que el resto de días (Isogai et al, 2015).

Aunque el fenómeno “fin de semana” ha sido observado en varios sistemas de salud del mundo (Sorita et al, 2014; Vest-Hansen et al, 2015; Ruiz et al, 2015), hay lugares en los que no se ha encontrado este efecto (Snelder et al, 2013; Noad et al, 2017).

#### 6.5.4. Análisis de la mortalidad por edad y sexo

Por último, se procedió a analizar la mortalidad por IAM en función del grupo etario y del género (ver tabla 6).

Del número total de varones ingresados falleció un 7,7 % mientras que de las mujeres falleció un 13,7 %. Al realizar el análisis ajustando por la edad, el subgrupo de pacientes mayores de 75 años es el que presenta un porcentaje de fallecimientos mayor: dentro de este conjunto, la diferencia por sexos es relevante ya que hasta casi el 80 % de las mujeres que fallecen en el hospital tienen más de 75 años (en contraste con los hombres, donde ese grupo de edad representa un 63 % de los fallecimientos).

Destino al alta	Varones				Mujeres			
	Total	<45 años	45-75 años	>75 años	Total	<45 años	45-75 años	>75 años
<b>Alta</b>	89,2%	7,2%	66,0%	26,7%	83,0%	3,1%	43,6%	53,3%
<b>Fallece</b>	7,7%	1,7%	35,1%	63,0%	13,7%	0,3%	20,0%	79,7%
<b>Traslado</b>	2,9%	7,4%	57,4%	35,3%	3,2%	3,3%	40,2%	56,5%
<b>A. Volunt.</b>	0,2%	12,5%	75,0%	12,5%	0,1%	50,0%	50,0%	0,0%

**Tabla 6:** Destino de los pacientes tras diagnóstico de IAM en el HUMV (estratificada por grupo de edad y sexo) en el período 2001-2015.

Otro dato destacable es la diferencia que hay en el porcentaje de hombres de entre 45 y 65 años cuyo destino tras el ingreso por el IAM es el alta (66%), frente al porcentaje de mujeres (43,6%).

Valores similares a los que hemos hallado, con cierto intervalo de confianza, se han encontrado en cuantiosas publicaciones (Barrabés et al, 2014; López-Suárez et al, 2015; Fernández-Bergés et al, 2015).

Según se ha descrito en otros trabajos, la mortalidad por IAM aumenta con la edad de manera progresiva, pudiendo alcanzar una tasa del 30 % en los mayores de 80 años en España (Vila et al, 2015). En el estudio CASTUO, realizado en mayores de 75 años en España, la mortalidad se situaba en el 21,5 % del total de ingresos (Fernández-Bergés et al, 2015).

Las diferencias de mortalidad según el género pueden deberse a las diferencias biológicas existentes: las mujeres podrían tener un mayor riesgo de fallecimiento derivado de la rotura de las placas ateroscleróticas, a pesar de que ambos sexos comparten los FRCV. Se sospecha que ciertos FR son más potentes en las mujeres (principalmente el tabaco y la diabetes) y que el IAM suele presentarse con mucha más frecuencia de manera atípica en las féminas, resultando en un peor diagnóstico, tratamiento y, consecuentemente, mayor incidencia de reingresos y fatalidad (Lancet, 2016).

Además, en un estudio realizado en España se encontró que las mujeres diagnosticadas de IAM tenían mayor edad y presentaban un perfil cardiovascular más adverso que los varones. Esta acumulación de FRCV es común en mujeres posmenopáusicas y está posiblemente relacionado con diferencias metabólicas exacerbadas por desequilibrios en las hormonas sexuales endógenas y exógenas que influyen en la distribución de la grasa corporal, la resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico, los factores de coagulación y la inflamación (Hurtado-Martínez et al, 2006).

Otras hipótesis sobre mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la mayor mortalidad en IAM, especialmente en mujeres más jóvenes, son las disfunciones ováricas (Merz et al, 2003), la menopausia prematura o los estados proinflamatorios (Hurtado-Martínez et al, 2006).

La mortalidad tras la realización del bypass coronario también es mayor en mujeres que hombres (especialmente a edades más jóvenes), principalmente debido a que en las féminas hay más comorbilidades, como patología hipertensiva (Maas et al, 2010). Además, las mujeres tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas tras la realización de una angioplastia coronaria transluminal percutánea -ACTP- (Alexander et al, 2006).

Por último, en el análisis de pronóstico a 2 años de la cohorte REGICOR, el riesgo de reinfarto o muerte cardiovascular aumentó en el sexo femenino con respecto a los hombres (cociente de riesgo=1.40, IC 95%= 1.02-1.91) (Grau et al, 2012).

## 6.6. Análisis de la relación entre factores ambientales y el infarto

### 6.6.1. Análisis de la relación entre IAM y contaminantes

La creación de un modelo en el que se integraron tanto las variables meteorológicas como los contaminantes atmosféricos mostró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de NO en el aire de la ciudad de Santander y los ingresos por IAM. Los resultados del modelo muestran que por cada 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de aumento en la concentración de NO, los ingresos por ictus se incrementan un 4,8% ( $p=0,008$ ). Con el resto de contaminantes atmosféricos no se halló una relación estadísticamente significativa.

El efecto del **NO** en la incidencia de los infartos ha sido poco estudiado, ya que la mayoría de las publicaciones se centran en el  $\text{NO}_2$  como representante de los óxidos de nitrógeno en general. Esto es debido a lo discutido previamente en este trabajo: el NO con el paso de pocas horas se oxida en la atmósfera y origina  $\text{NO}_2$ .

Los  $\text{NO}_x$  son precursores clave del material particulado y del ozono, por lo cual la regulación en sus límites de emisión es de máxima importancia: el exceso de emisiones se asoció con unas 40.000 muertes prematuras en 2015 (Anenberg et al, 2017).

A continuación se presentan los resultados de algunos trabajos realizados en otros lugares en los que se analizó la relación del IAM y otras patologías cardiovasculares con los contaminantes atmosféricos:

En un ensayo llevado a cabo en Australia y Nueva Zelanda se valoró la asociación de los principales contaminantes con varias patologías de origen cardiovascular y se encontraron resultados semejantes a los nuestros. En los ancianos, la mayoría de tóxicos (incluidos los óxidos de nitrógeno, y sobre todo el  $\text{NO}_2$ ) se relacionaron con un aumento de ingresos por enfermedad cardiovascular, incluido el IAM, la cardiopatía isquémica y los ACV. Sin embargo, de todos los contaminantes, fue con el CO con el que se encontró mayor asociación (Barnett et al, 2006). Es destacable que la ciudad de Santander registró bajos niveles de este contaminante durante el periodo de estudio, lo que podría justificar la ausencia de correlación en nuestros resultados.

En un estudio europeo de 11 cohortes se valoró los efectos a largo plazo sobre el aparato cardiovascular de la exposición a NO por el tráfico urbano (además del PM): se encontró que, ajustando por FRCV y factores sociodemográficos, había un aumento de la incidencia de síndrome coronario agudo (IAM y angina inestable) cuando la concentración de estos contaminantes aumentaba (Cesaroni et al, 2014).

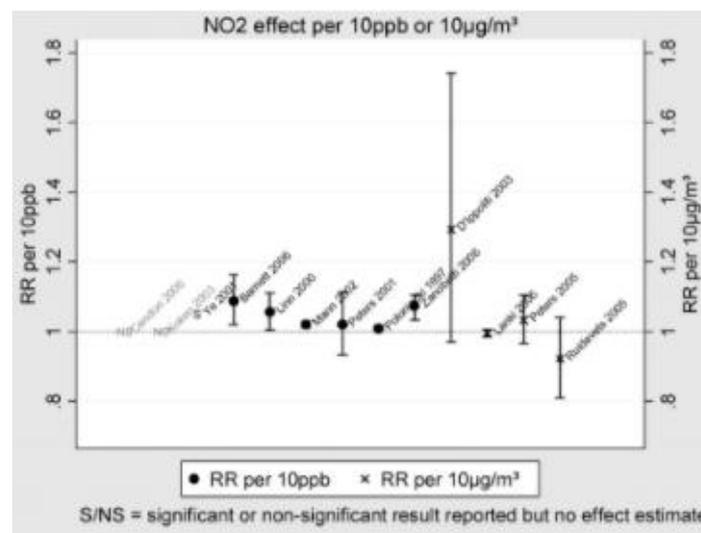
En una publicación sueca se encontró que el riesgo de mortalidad cardiovascular mostraba una tendencia al alza con la exposición a mayores concentraciones de  $\text{NO}_x$  tanto a corto plazo (1 año) como a largo plazo; los resultados eran similares para el IAM en concreto y el resto de patología isquémica cardíaca. La asociación en este caso era mayor para aquellos sujetos que tenían una patología cardiovascular hereditaria (Stockefelt et al, 2015).

Otro ensayo llevado a cabo en Reino Unido encontró que niveles atmosféricos altos de NO y de NO<sub>2</sub> se correlacionaban con un riesgo relativo de 1.03 y 1.04, respectivamente, de readmisión por IAM en pacientes que habían sido previamente ingresados (Tonne et al, 2016).

En el caso del NO<sub>2</sub>, niveles altos de este contaminante atmosférico se han establecido como desencadenante del IAM en diversas publicaciones (Nawrot et al, 2011; Lin et al, 2012; Mustafic et al, 2012; Massamba et al, 2014; Collart et al, 2015). En el caso de este último artículo, el NO<sub>2</sub> se asoció al IAM con una OR de 1.12, especialmente en la época estival. En otra publicación en Chile se encontró que con el aumento de niveles de NO<sub>2</sub> y CO había mayor número de ingresos por enfermedades coronarias días después de los niveles máximos de estos contaminantes (Franck et al, 2014).

Un incremento de 10 µg por m<sup>3</sup> de NO<sub>2</sub> se asoció con un incremento del 1.1 % en las hospitalizaciones por IAM en un análisis en Hong Kong mientras que un incremento de 10 partes por billón (ppb) se asoció con un 4.4 % más de ingresos en Taipei (Goggins et al, 2013). Por otro lado, la asociación entre NO<sub>2</sub> e IAM no es igual en función de la edad: la correlación es mayor en jóvenes que en personas mayores, posiblemente debido a que la población joven está más expuesta a las emisiones de los medios de transporte por su actividad profesional (Collart et al, 2017).

En una revisión de 26 estudios (ver figura 17) se encontró que el efecto de los niveles de NO<sub>2</sub> sobre la incidencia de IAM es muy variable en cuanto al rango: el riesgo puede incrementar desde un 1 hasta un 9 % con cada aumento de 10 ppb en los niveles de NO<sub>2</sub> (Bhaskaran et al, 2009).



**Figura 17:** Efecto estimado del NO<sub>2</sub> en el riesgo relativo de infarto de miocardio en diversos estudios. Fuente: Effects of air pollution on the incidence of myocardial infarction. Heart: 2009.

El mecanismo fisiopatológico de esta asociación ha sido motivo de estudio. Algunas publicaciones apuntan a que los óxidos de nitrógeno están relacionados con el estrés oxidativo, lesión de la membrana celular e impedimento de la función normal de las células epiteliales y los eritrocitos (Grazuleviciene et al, 2004; Lin et al, 2012).

Por otro lado, se cree que la exposición a altos niveles atmosféricos de NO<sub>2</sub>, favorece el metabolismo de los lípidos aterogénicos, siendo un factor de riesgo sobre todo en sujetos con obesidad (Uzoigwe et al, 2013).

Cabe recoger que la mayoría de autores concuerdan en que la fisiopatología del efecto de los contaminantes atmosféricos (incluidos los NO<sub>x</sub>) en la morbimortalidad coronaria es muy compleja y no hay evidencia definitiva, sugiriendo diferentes vías implicadas aún por determinar firmemente (entre otros: reflejos pulmonares y sistema autónomo, aterotrombosis junto a sus factores etiológicos o efectos eléctricos y miocárdicos en el corazón) (Rückler et al, 2011).

### 6.6.2. Análisis de la relación entre IAM y meteorología

Los resultados del modelo de regresión de Poisson mostraron una asociación inversa entre los ingresos por IAM y el nivel de precipitación: un descenso de 1 cm en la precipitación en Santander supondría un aumento de un 4,3% en los ingresos por IAM en el HUMV (p=0,013).

Asimismo, se encontró una relación inversa con la temperatura: un descenso de 10 grados en la temperatura media supondría un aumento de un 9,97% en los ingresos por IAM (p=0,018). Al introducir el resto de variables meteorológicas en el modelo no se encontró una asociación estadísticamente significativa (p>0,05).

Aunque distintos estudios han demostrado que ciertas variables climatológicas (como la presión ambiental, el gradiente de presión, la humedad, la temperatura o el viento) son las de mayor impacto en la incidencia de IAM, aún no está suficientemente clara la relación causa-efecto ni los motivos de la variación estacional en los ingresos por IAM. Además, el efecto de estos parámetros también depende de la susceptibilidad relativa de cada individuo (Fernández-García et al, 2014).

#### 6.6.2.1. Análisis y discusión de la relación entre el IAM y el nivel de precipitación

La falta de precipitación (junto a las altas temperaturas) causa cambios en la temperatura del cuerpo, la respiración, el ritmo cardiaco y la circulación sanguínea, mientras el metabolismo y el sistema nervioso del cuerpo se adaptan. Estos cambios pueden ser severos y contribuir al aumento de la mortalidad por IAM (Rivero et al, 2015).

Radišauskas y cols encontraron resultados semejantes a los nuestros en Lituania; detectaron que durante los meses de invierno (en los que la temperatura era inferior y también la media de precipitaciones) el número de ingresos por IAM era mayor; mientras tanto en verano (especialmente en junio y julio), se producían los valores más altos de precipitaciones (de 2 a 2,5 mm) y correlativamente había menos ingresos por infarto (Radišauskas et al, 2014).

Una posible explicación a la relación inversa con la precipitación podría ser que los días que llueve, las propias gotas de agua arrastran a los contaminantes realizando un efecto de “lavado” de la atmósfera. Esto concuerda con el hecho de que en épocas de escasas precipitaciones, en muchas ciudades españolas se superan los límites legales de contaminación atmosférica por acumulación de tóxicos.

La eliminación de la contaminación de partículas por la lluvia se realiza principalmente a través de un proceso conocido como "deposición húmeda": los dos mecanismos principales son la disolución y la impactación por pequeñas gotas de agua. Este proceso afecta a todos los contaminantes, incluyendo los óxidos de nitrógeno, y especialmente al material particulado: el efecto “lavado” funciona mucho mejor en las partículas más grandes (por encima de 10 y de 2,5 micras) que en las partículas con un tamaño inferior a 2,5 micras. Adicionalmente, la lluvia ayuda a que las partículas de polvo se adhieran al suelo e impide que estos contaminantes asciendan de nuevo con el tráfico rodado en las grandes urbes.

Numerosos estudios experimentales han mostrado durante años que las precipitaciones ayudan a reducir los niveles de contaminantes (Johansson et al, 2003; Moore et al, 2004; Shukla et al, 2008; Duhanyan y Roustan, 2011; Yoo et al, 2014). Ravindra y cols estudiaron el patrón espacial de diferentes contaminantes (O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, partículas suspendidas y SO<sub>2</sub>) en la India y observaron que las concentraciones de todos (menos del ozono) disminuían significativamente (en torno a un 40-45 %) cuando se medían los niveles tras la época de grandes precipitaciones (Ravindra et al, 2003).

La sólida evidencia de que la lluvia es un agente protector frente a los efectos perjudiciales de la contaminación ha dado lugar a que las agencias y la industria busquen diferentes métodos para producir lluvia artificial como la mezcla de aerosoles (Shukla et al, 2010) o la electrificación de la atmósfera (Doshi y Agashe, 2015).

#### 6.6.2.2. Análisis y discusión de la relación entre el IAM y la temperatura

La evidencia científica del impacto de la temperatura ambiental en la morbilidad cardiovascular es todavía bastante limitada y controvertida.

Uno de los primeros estudios con resultados parecidos a los encontrados en Santander fue el Eurowinter Study, donde se demostró que una reducción en la temperatura ambiente de un 1 grado Celsius se asociaba con un incremento en la incidencia de infarto, sin poder ser atribuido únicamente a los FRCV clásicos (Lancet, 1997).

Posteriormente, y en consonancia con los hallazgos que hemos comentado, varias publicaciones asocian una menor temperatura con una mayor incidencia de infarto (Yarnell et al, 2005; Goggins et al, 2013; Shaposhnikov et al, 2014; Huang et al, 2017).

Además, como se comentó previamente en el análisis de la mortalidad por IAM, varios estudios a lo largo de los años han demostrado una mayor morbilidad y mortalidad del IAM durante el invierno, cuando las temperaturas promedio son más bajas (González et al, 2004; Rumana et al, 2008; Manfredini et al, 2011; Jia et al, 2012). Este patrón estacional en la mortalidad y morbilidad por IAM es destacable que se ha venido encontrando en todas las

edades y en ambos sexos, aunque en los hombres el coeficiente de correlación entre el IAM y la temperatura es más alto (Manfredini et al, 2009; Abrignani et al, 2009).

A continuación se describen los principales resultados de algunos estudios de características semejantes al nuestro con hallazgos semejantes:

En Noruega, Arnesdatter et al., en una región con clima extremo y grandes variaciones estacionales a la exposición solar, demostraron que el riesgo de IAM aumentaba hasta en un 11 % respecto a la incidencia media durante los meses fríos (especialmente entre noviembre y enero) (Arnesdatter et al, 2011).

Por su parte, en un estudio realizado en Vietnam se encontró que el mínimo número de ingresos por ECV, principalmente por IAM, tenía lugar cuando la temperatura diaria media estaba en torno a los 25°C. Por debajo de este valor umbral, la incidencia aumentaba a medida que bajaba la temperatura de manera significativa (Giang et al, 2014). Otro estudio realizado en Portugal observó que por cada descenso de un grado en la temperatura en invierno había un aumento del 2,2 % en los ingresos por IAM (Vasconcelos et al, 2013).

La descripción desde una perspectiva epidemiológica de esta variación interanual del IAM a lo largo de los años y en distintos lugares del mundo hace que nos planteemos los mecanismos fisiopatológicos que podrían estar implicados. Cabe reseñar que se ha evidenciado que la presión arterial, los fenómenos de vasoconstricción, la agregación plaquetaria y otras variables hematológicas presentan un ritmo estacional (Auda Fares, 2013). Según Douglas y cols. el patrón mensual en eventos tromboembólicos (y hemorrágicos) en las ECV puede tener su origen en el estrés térmico (Douglas et al, 1995).

Aunque los mecanismos aún se están estudiando, se ha descubierto que a bajas temperaturas hay una activación del sistema nervioso simpático y un aumento en la secreción de catecolaminas, lo que implica una subida de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares (Hanna JM, 1999; Benouaich et al, 2010): en aquellos pacientes en los que la circulación coronaria esté ya comprometida, un aumento de demanda de oxígeno adicional puede originar una isquemia coronaria y, en consecuencia, la aparición clínica de IAM u angina de pecho (Cheng y Su, 2010).

Por otro lado, se conoce que cuando la temperatura corporal excede su umbral superior, las respuestas termolíticas efectoras (sudoración y aumento del flujo de sangre periférica) se activan mientras que cuando esta cae por debajo de su umbral inferior se inician las respuestas termogénicas (reducción del flujo junto a escalofríos). Las consecuencias de estos cambios dependen de su intensidad y de los factores de riesgo del individuo (Rivero et al, 2015).

Comprender la mayor susceptibilidad a las bajadas de temperatura de ciertos pacientes en función de ciertos factores demográficos (edad, sexo y nivel socioeconómico) es uno de los retos de la comunidad científica actual. La mayoría de autores describen que la edad juega un papel primordial ya que los ancianos tienen en general peor respuesta termorreguladora ante el estrés en patologías coronarias (Chang et al, 2004; Bhaskaran et al, 2010; Hopstock et al, 2013; Tawatsupa et al, 2014).

## 7. CONCLUSIONES

1. La tasa promedio anual de ingresos por IAM fue de 116 casos por 100.000 habitantes en la comunidad de Cantabria, siendo superior en hombres (167 casos por 100.000 hombres) que en mujeres (66 casos por 100.000 mujeres).
2. La edad media de los ingresos atendidos fue de 68 años (siendo de 65 en los hombres y de 74 en las mujeres).
3. El IAM transmural fue el más frecuente (64% del total), afectando en su mayoría a la cara inferior y anterior del corazón.
4. La tasa de ingresos siguió una tendencia descendente y estadísticamente significativa durante los 15 años de estudio ( $p=0,0002$ ). Además, se identificó un patrón semanal en los ingresos (disminuyendo la incidencia durante el fin de semana) y un patrón mensual (alcanzándose los máximos durante el invierno).
5. Del total de pacientes ingresados un 9,4 % fallecieron durante el ingreso. La mortalidad fue superior en las mujeres que en los varones.
6. La mortalidad asociada al IAM descendió durante el periodo de estudio y siguió un patrón mensual.
7. Existe una relación estadísticamente significativa entre los niveles de NO en el aire de la ciudad de Santander y los ingresos por IAM. Por cada  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de aumento en la concentración de NO, los ingresos por ictus se incrementan un 4,8% ( $p=0,008$ ). Con el resto de contaminantes atmosféricos no se halló una relación estadísticamente significativa.
8. A nivel meteorológico, existe una asociación inversa entre los ingresos por IAM y el nivel de precipitación y la temperatura media. Un descenso de 1 cm en la precipitación en Santander supondría un aumento de un 4,3% en los ingresos por IAM en el HUMV ( $p=0,013$ ); por su parte, un descenso de 10 grados en la temperatura media supondría un aumento de un 9,97% en los ingresos por IAM ( $p=0,018$ ).

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrignani MG, Corrao S, Biondo GB, Renda N, Braschi A, Novo G. Influence of climatic variables on acute myocardial infarction hospital admissions. *Int J Cardiol.* 2009;137:123–9.

Aguero F, Degano IR, Subirana I, Grau M, Zamora A, Sala J, et al. Impact of a partial smoke-free legislation on myocardial infarction incidence, mortality and case-fatality in a population-based registry: the REGICOR study. *PLoS One.* 2013;8:e53722.

Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative. *Circulation.* 2006;114:1380-7.

Alvarez Cortes J, Bello Hernandez V et al. Factores de riesgo coronarios asociados al infarto agudo de miocardio en el adulto mayor. *MEDISAN [Internet].* 2013 [citado 9-3-17]; 17(1):54. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol17\\_1\\_13/san081713.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol17_1_13/san081713.pdf)

Amiya S, Nuruki N, Tanaka Y, Tofuku K, Fukuoka Y et al. Relationship between weather and onset of acute myocardial infarction: Can days of frequent onset be predicted?, *Journal of Cardiology*, Volume 54, Issue 2, October 2009, Pages 231-237, ISSN 0914-5087, <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2009.05.011>.

Anand S, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29 (7): 932-940. doi: 10.1093/eurheartj/ehn018

Anenberg SC, Miller J, Minjares R, Du L, Henze DK et al. Impacts and mitigation of excess diesel-related NOx emissions in 11 major vehicle markets. *Nature.* 2017 May 15. doi: 10.1038/nature22086.

Argacha, J.F. et al. Air pollution and ST-elevation myocardial infarction: A case-crossover study of the Belgian STEMI registry 2009–2013. *International Journal of Cardiology*, 2016; Volume 223, 300 – 305.

Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) *Am Heart J.* 2005;149:67–73.

Ballester, F. Contaminación atmosférica, cambio climático y salud. *Revista Española de Salud Pública* 2005, 79 (marzo-abril). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17079207>

Ballester F, Merino C, Perez S. La asociación entre contaminación atmosférica y mortalidad: una revisión de los estudios epidemiológicos recientes. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 177-188.

Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6: G3-12.

Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Best TL et al (2006). The Effects of Air Pollution on Hospitalizations for Cardiovascular Disease in Elderly People in Australian and New Zealand Cities. *Environmental Health Perspectives*, 114(7), 1018–1023. <http://doi.org/10.1289/ehp.8674>

Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, Saez FN, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68: 98-106.

Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, et al. 2008. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environ Health Perspect* 116:196–202; Disponible en: [10.1289/ehp.10767](http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10767)

Beltrame, JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). 2013. *J Intern Med*, 273: 182–185. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x

Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, et al. Effects of air pollution on the incidence of myocardial infarction *Heart* 2009;95:1746-1759.

Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P et al. Short term effects of temperature on risk of myocardial infarction in England and Wales: time series regression analysis of the Myocardial Ischemia National Audit Project (MINAP) registry *BMJ* 2010;341 :c3823

Biedrzycki, O., & Baithun, S. (2006). Seasonal variation in mortality from myocardial infarction and haemopericardium. A postmortem study. *Journal of Clinical Pathology*, 59(1), 64–66. <http://doi.org/10.1136/jcp.2005.025965>

Broda G et al. Multicenter National Polish Population Health Status Tests--Wobasz Project With Defined Problems and Treatment Goals. *Pol* 63 (6 Suppl 4), S601-S604. 2005.

Cabades A, Valls F, Echanove I, Francés M. The RICVAL study. Acute myocardial infarct in the city of Valencia. Data on 1124 patients during the first twelve months of the registry (December 1993-November 1994). *Rev Esp Cardiol* 1997;50:338-96.

Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, et al (2014). Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *The BMJ*, 348, f7412. <http://doi.org/10.1136/bmj.f7412>

Chauhan AJ, Inskip HM, Linaker CH, Smith S, Schreiber J et al. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and the severity of virus-induced asthma in children. *Lancet*. 2003;361:1939-44.

Chakrabarti S et al. Mechanisms of Estrogen Effects on the Endothelium: An Overview. *Canadian Journal of Cardiology*, Volume 30, Issue 7, 705 – 712. 2014.

Chockalingam A. World Hypertension Day and global awareness. *Canadian Journal of Cardiology*. 2008;24:441–444.

Collart P, Coppieters Y, Mercier G, Massamba Kubuta V, Leveque A. 2015. Comparison of four case-crossover study designs to analyze the association between air pollution exposure and acute myocardial infarction. *Int J Environ Health Res*. 25:601–613. [10.1080/09603123.2014.1003037](http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2014.1003037)

Collart P, Dramaix M, Levêque A, Coppieters Y. Short-term effects of air pollution on hospitalization for acute myocardial infarction: age effect on lag pattern. *International Journal Of Environmental Health Research*; 2017. Vol. 27, Iss. 1.

Coll-Muñoz Y, Valladares-Carvajal F, González-Rodríguez C, Falcón-Hernandez A, Pereira-Valdés E. Infarto agudo de miocardio. Guía de práctica clínica. *Revista Finlay* 2011; 1(2). Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/33>

Cusack M, Alastuey A, Perez N, Pey J, Querol X. Trends of particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and chemical composition at a regional background site in the Western Mediterranean over the last nine years (2002–2010). *Atmos. Chem. Phys*. 2012; 12, 8341–8357.

Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81

Dilaveris P, Synetos A et al. Climate Impacts on Myocardial infarction deaths in the Athens Territory: the CLIMATE study. *Heart.* 2006;92(12):1747-1751. doi:10.1136/hrt.2006.091884.

Duhanyan N, Roustan, Y. "Below-cloud scavenging by rain of atmospheric gases and particulates". *Atmospheric Environment.* 45.39 2011. 7201(17).

EEA (2016). Air quality in Europe — 2016 report. EEA publishing, Luxemburgo. Disponible en: [10.2800/413142](https://www.eea.europa.eu/en/air-quality-in-europe-2016-report)

EEA (octubre 2016). Exceedance of air quality limit values in urban areas. Copenhagen. Disponible en: <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/exceedance-of-air-quality-limit-3/assessment-2/#exceedance-of-air-quality-limit-values-in-urban-areas>

Egred M et al. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J* 2005;81:741–745. doi: 10.1136/pgmj.2004.027532

Elliott D, Aitken L & Chaboyer W. 2012. *Critical Care Nursing*. 2nd Edition: Elsevier Australia.

Espigares García M, Fernández-Crehuet M, Moreno O. Factores ambientales determinantes de la salud. En: Galvez Vargas R, Sierra Lopez A et al, directores. *Medicina preventiva y salud pública*. 10ª edición, España: Piédrola Gil; 2001. p. 269-288.

European Commission. Air quality standards. Última actualización: 06/2016. [Citado 11-3-2017]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>

Fares, A. (2013). Winter Cardiovascular Diseases Phenomenon. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(4), 266–279. <http://doi.org/10.4103/1947-2714.110430>

Fernández, A. Qué es el infarto agudo de miocardio. En: López Farré A, Macaya Miguel C, directores. *Libro De La Salud Cardiovascular Del Hospital Clínico San Carlos Y La Fundación BBVA*. España; 2009. p. 259-268.

Fernández-Bergés D, Félix-Redondo FJ, Consuegra-Sánchez L, Lozano Mera L, Miranda I, Duran M, et al. Infarto de miocardio en mayores de 75 años: una población en aumento. Estudio CASTUO. *Rev Clin Esp.* 2015; 215:195-203.

Fernández-García JM, et al. Influencia del clima en el infarto de miocardio en Galicia. *Med Clin (Barc).* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.04.020>

Franck U, Leitte AM, Suppan P. Multifactorial airborne exposures and respiratory hospital admissions — The example of Santiago de Chile. *Science of The Total Environment*. Volume 502, 1 January 2015, Pages 114–12.

Freemantle N, Richardson M, Wood J, et al. Weekend hospitalization and additional risk of death: an analysis of inpatient data. *J R Soc Med* 2012;105:74–84. doi:10.1258/jrsm.2012.120009

Freemantle N. Supplementary data following rapid responses to 'Increased mortality associated with weekend hospital admission: a case for expanded seven day services?'. 2015 (accessed 8 Feb 2016).

García J, Elosúa R, Tormo MJ, Audicana C, Zurriaga O, Segura A, Fiol M, Moreno-Iribas C, Alonso E, Bosch S, Vega G, Sala J, Marrugat J. Mortalidad poblacional por infarto agudo de miocardio. Estudio IBERICA. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 606-12.

Gardner B., Ling F., Hopke P.K., Frampton M.W., Utell M.J., Zareba W., Cameron S.J., Chalupa D., Kane C., Kulandhaisamy S., et al. Ambient fine particulate air pollution triggers ST-elevation myocardial infarction, but not non-ST elevation myocardial infarction: A case-crossover study. *Part. Fibre. Toxicol.* 2014;11:1. Doi: 10.1186/1743-8977-11-1

Giang, P. N., Dung, D. V., Bao Giang, K., Vinhc, H. V., & Rocklöv, J. (2014). The effect of temperature on cardiovascular disease hospital admissions among elderly people in Thai Nguyen Province, Vietnam. *Global Health Action*, 7, 10.3402/gha.v7.23649. <http://doi.org/10.3402/gha.v7.23649>

Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, Pérez G, Roset P, Bielsa O, Vila J, Marrugat J. [Analysis of trends in myocardial infarction case-fatality, incidence and mortality rates in Girona, Spain, 1990-1999]. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Apr;60(4):349-56,

Gillespie-Bennett J, Pierse N, Wickens K, Crane J, Howden-Chapman P. The respiratory health effects of nitrogen dioxide in children with asthma. *European Respiratory Journal* 2011 38: 303-309; DOI: 10.1183/09031936.00115409

Goggins W.B., Chan E.Y., Yang C.Y. Weather, pollution, and acute myocardial infarction in Hong Kong and Taiwan. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:243–249. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.087.

González Casaña, B. (2008). Infarto agudo de miocardio, su diferencia entre sexos en la tercera edad. *Revista Cubana de Enfermería*, 24(3-4).

Gonzalez E, Cabades A, Cebrian J et al. Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57:12-9 - Vol. 57 Núm.01 DOI: 10.1157/13056503

Grau M, Sala C, Sala J, Masia R, Vila J, Subirana I, et al. Sex-related differences in prognosis after myocardial infarction: changes from 1978 to 2007. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:847-55.

Grazuleviciene, R., Vencloviene, J., Kubilius, R., Grizas, V., Dedele, A., Grazulevicius, T., ... Gidlow, C. (2015). The Effect of Park and Urban Environments on Coronary Artery Disease Patients: A Randomized Trial. *BioMed Research International*, 2015, 403012. <http://doi.org/10.1155/2015/403012>

Guardiano Solá, X y Guasch Farrás, J. Calidad del aire interior y control ambiental en interiores. En: Stellman, J.M, directora. *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo*. 4ª edición, España; 1998. capítulos 44 y 45.

Guerreiro C, Foltescu V, De Leeuw F. Air quality status and trends in Europe. *Atmospheric Environment.* 2014; 98:376–384.

Hoek G et al. Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environmental Health [Internet]*. 2013 [citado 11 de marzo de 2017]; 12:43. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-12-43>

Hopstock L.A., Fors A.S., Bønaa K.H., Mannsverk J., Njølstad I., Wilsgaard T. The effect of daily weather conditions on myocardial infarction incidence in a subarctic population: The Tromsø study 1974–2004. *J. Epidemiol. Community Health.* 2012;66:815–820. doi: 10.1136/jech.2010.131458.

Huang, C.-H., Lin, H.-C., Tsai, C.-D., Huang, H.-K., Lian, I.-B., & Chang, C.-C. (2017). The Interaction Effects of Meteorological Factors and Air Pollution on the Development of Acute Coronary Syndrome. *Scientific Reports*, 7, 44004. <http://doi.org/10.1038/srep44004>

Hurtado J, Pinar E, Teruel F, Gimeno JR et al. Mortalidad a corto y largo plazo en mujeres con infarto de miocardio tratado con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59. 11: 13-22 DOI: 10.1157/13095780

Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effect of weekend admission for acute myocardial infarction on in-hospital mortality: a retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2015;179:315–20. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.070

Johansson C, Johansson P. Particulate matter in the underground of Stockholm. *Atmos. Environ*, 37 (2003), pp. 3–9

Kang SH, Heo J, Oh IY, Kim J et al. Ambient air pollution and out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2016; 203:1086-92. Disponible en: 10.1016/j.ijcard.2015.11.100

Katsouyanni K et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):521-31.

Keatinge W.R. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. (1997). *Lancet*, 349 (9062) , pp. 1341-1346.

Kinjo K, Sato H, Sato H, et al Variation during the week in the incidence of acute myocardial infarction: increased risk for Japanese women on Saturdays *Heart* 2003;89:398-403.

Kostis WJ, Demissie K, Marcella SW, Shao YH, Wilson AC, Moreyra AE. Weekend versus weekday admission and mortality from myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1099–109. doi:10.1056/NEJMoa063355.

Kozlovskaia, IL et al. “[Trends in hospitalizations of patients with acute coronary syndrome and indicators of the atmospheric state in Moscow in 2009-2012].” *Terapevticheskiĭ arkhiv* 86 12 (2014): 20-6.

Kriszbacher I, Bódis J, Csoboth I, Boncz I. The occurrence of acute myocardial infarction in relation to weather conditions. *Int J Cardiol*. 2009 Jun 12;135(1):136-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.01.048.

Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 201–6

Kwon BY et al (2015). Vulnerabilities to Temperature Effects on Acute Myocardial Infarction Hospital Admissions in South Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 14571–14588. <http://doi.org/10.3390/ijerph121114571>

Lawal AO. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: The role of Nrf2 and AhR-mediated pathways. *Toxicol Lett*. 2017; 270:88-95. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.01.017.

Lee MW, Choi BG, Kim SW et al. Air Pollution and Short-Term Clinical Outcomes of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017. doi: 10.1111/1440-1681.12755.

Lippert WC, Gustat J. Clean Indoor Air Acts reduce the burden of adverse cardiovascular outcomes. *Public Health* 2012; 126: 279-285.

Lin H, et al. Gaseous air pollution and acute myocardial infarction mortality in Hong Kong: A time-stratified case-crossover study, *Atmospheric Environment* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.08.043>

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison: Principios de medicina interna*. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

López-Suárez A, Bascuñana-Quirell A, Elvira-González J, Beltrán-Robles M, Aboza-Lobatón A, Solís-Díaz R. Community-based incidence rate of cardiovascular disease and mortality in 50-75 year-old adults. *Rev Clin Esp*. 2013; 213: 278-284

Loughnan ME, Nicholls N, Tapper NJ. Demographic, seasonal, and spatial differences in acute myocardial infarction admissions to hospital in Melbourne Australia. *International Journal of Health Geographics*. 2008;7:42. doi:10.1186/1476-072X-7-42.

Maas, A. H. E. M., & Appelman, Y. E. A. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal*, 18(12), 598–602.

Madrigano, J., Mittleman, M. A., Baccarelli, A., Goldberg, R., Melly, S., von Klot, S., & Schwartz, J. (2013). Temperature, Myocardial Infarction, and Mortality: Effect Modification by Individual and Area-Level Characteristics. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 24(3), 439–446. <http://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182878397>

Magid DJ, Wang Y, Herrin J, McNamara RL, Bradley EH, Curtis JP, et al. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2005;294:803–12. doi:10.1001/jama.294.7.803

Manfredini R, Manfredini F, Boari B, Bergami E, Mari E, Gamberini S. Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2009;27:1097–103.

Marrugat, J., Elosua, R., Aldasoro, E. et al. *Eur J Epidemiol* (2004) 19: 831. doi:10.1023/B:EJEP.0000040531.77638.17

Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann C, et al. Seasonal Variation of Overall and Cardiovascular Mortality: A Study in 19 Countries from Different Geographic Locations. Pacheco AG, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113500. doi:10.1371/journal.pone.0113500.

Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004 Apr;147(4):623-9.

Massamba VK, Coppieters Y, Mercier G, Collart P, Levêque A. 2014. Particle pollution effects on the risk of cardiovascular diseases. *Ann Cardiol Angéiol*. 63:40–47. doi:10.1016/j.ancard.2013.08.017

Mbanu I, Wellenius GA, Mittleman MA, Peeples L, Stallings LA, Kales SN. Seasonality and coronary heart disease deaths in United States firefighters. *Chronobiology International* 2007;24(4):715-26.

McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction. *The American journal of medicine*. 2011;124(1):40-47. doi:10.1016/j.amjmed.2010.07.023.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 33, 14, 1787-1847

Medina-Ramón M, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of ozone and PM10 on hospital admissions for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: A national multicity study. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163, 579–588.

Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2006;80(1): 05-15.

Mehta LS, Beckie T, DeVon H, Grines C et al. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation*. 2016. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>

Meng X, Zhang Y, Yang K-Q, Yang Y-K, Zhou X-L. Potential Harmful Effects of PM<sub>2.5</sub> on Occurrence and Progression of Acute Coronary Syndrome: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention Measures. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(8): 748. Doi: [10.3390/ijerph13080748](https://doi.org/10.3390/ijerph13080748)

Merz B, Jonhson BD, Sharaf BL, Bittner V, Berga S, Braunstein G, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women:a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:413-9

Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Evaluación de la calidad del aire en España 2013. 2015 Disponible en: [http://www.mapama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/libroaire2013\\_tcm7-371677.pdf](http://www.mapama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/libroaire2013_tcm7-371677.pdf)

Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Evaluación de la calidad del aire en España 2015. 2016. Disponible en: [http://www.mapama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/documentacion-oficial/informeevaluacioncalidadairespana2015\\_tcm7-435199.pdf](http://www.mapama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/documentacion-oficial/informeevaluacioncalidadairespana2015_tcm7-435199.pdf)

Mitter S, Vedanthan R, Islami F, Pourshams A, Khademi H et al. Household Fuel Use and Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation*. 2016; 133:2360-2369. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020288>

Mohammadian-Hafshejani A, Sarrafzadegan N, Hosseini S, et al. Seasonal pattern in admissions and mortality from acute myocardial infarction in elderly patients in Isfahan, Iran. *ARYA Atherosclerosis*. 2014;10(1):46-54.

Moore KF et al. Drop size dependent chemical composition in clouds and fogs. Part 1, observations. *Atmos. Environ.*, 38 (10) (2004), pp. 1389–1402

Moreau KL, Meditz A, Deane K, Kohrt WM (2012). Tetrahydrobiopterin improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 302, H1211–H1218. [10.1152/ajpheart.01065.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01065.2011)

Morillas P, Bertomeu V, Pabón P, Ancillo P, Bermejo J, Fernández C, et al. Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. The PRIAMHO II study. *Cardiology*. 2007;107:217–25.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29–322.

Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, Périer MC, Marijon E, Vernerey D, Empana JP, Jouven X. 2012. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 307:713–721.10.1001/jama.2012.126

Nallamothu BK et al. Recent Trends in Hospital Utilization for Acute Myocardial Infarction and Coronary Revascularization in the United States. *American Journal of Cardiology*.2007;6:749- 753

Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. 2011. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *The Lancet*. 377:732–740.10.1016/S0140-6736(10)62296-9

Nichols M, Townsend N et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* (2014) 35 (42): 2950-2959.

Noad R, Stevenson M, Herity NA. Analysis of weekend effect on 30-day mortality among patients with acute myocardial infarction. *Open Heart*. 2017;4(1):e000504. doi:10.1136/openhrt-2016-000504.

Nyholm, M., Gullberg, B., Merlo, J., Lundqvist-Persson, C., Råstam, L. and Lindblad, U. (2007), The Validity of Obesity Based on Self-reported Weight and Height: Implications for Population Studies. *Obesity*, 15: 197. doi:10.1038/oby.2007.536

OECD (2016). *The Economic Consequences of Outdoor Air Pollution*, OECD Publishing, Paris. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264257474-en>

Orehov AN, Bobryshev YV, Sobenin IA, Melnichenko AA, Chistiakov DA. Modified Low Density Lipoprotein and Lipoprotein-Containing Circulating Immune Complexes as Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Atherosclerosis and Type 1 Diabetes Macrovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(7):12807-12841. doi:10.3390/ijms150712807.

Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1079-85.

Parikh NI, Gona P, Larson MG, et al. Long-Term Trends in Myocardial Infarction Incidence and Case-Fatality in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(9):1203-1210. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825364.

Perez-Padilla R, Schilman A, Riojas-Rodriguez H. Respiratory health effects of indoor air pollution. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14 (2010), pp. 1079-1086.

Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287(9):1132-41

Radišauskas R, et al. Trends of myocardial infarction morbidity and its associations with weatherconditions. *Medicina* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2014.08.003>

Ravindra, K., Mor, S., Kamyotra, J., Kaushik, C., et al. (2003). Variation in spatial pattern of criteria air pollutants before and during initial rain of monsoon. *Environmental Monitoring and Assessment*, 87(2):145–153.

Restrepo M, Velez M, Vallejo E, Martinez L. Impacto clínico de la contaminación aérea. 2016, *Archivos de Medicina (Manizales)*, Volumen 16 N° 2.

Rivero A, Bolufé J, Ortiz PL, Rodríguez Y, Reyes MC. Influencia de la variabilidad del clima sobre la mortalidad por infarto agudo de miocardio en La Habana, 2001 – 2012. *MEDICC Rev.* 2015 Apr;17(2). Doi: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=34&id=454&a=va>

Rocklöv, J., Edvinsson, S., Arnqvist, P., de Luna, S. S., & Schumann, B. (2014). Association of Seasonal Climate Variability and Age-Specific Mortality in Northern Sweden before the Onset of Industrialization. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(7), 6940–6954. <http://doi.org/10.3390/ijerph110706940>

Rosenlund M, Berglind N, Pershagen G, Hallqvist J, Jonson T, Bellander T: Long-term exposure to urban air pollution and myocardial infarction. *Epidemiology*. 2006, 17: 383-390. 10.1097/01.ede.0000219722.25569.0f.

Rosenthal F.S., Kuisma M., Lanki T., Hussein T., Boyd J., Halonen J.I., Pekkanen J. Association of ozone and particulate air pollution with out-of-hospital cardiac arrest in Helsinki, Finland: Evidence for two different etiologies. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2013; 23:281–288. Disponible en: 10.1038/jes.2012.121

Rosiek, A., & Leksowski, K. (2016). The risk factors and prevention of cardiovascular disease: the importance of electrocardiogram in the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 1223–1229. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S107849>

Rückerl, R., Schneider, A., Breitner, S., Cyrys, J., Peters, A., 2011. Health effects of particulate air pollution: a review of epidemiological evidence. *Inhalation Toxicology* 23, 555e592.

Ruidavets J, Cassadou S, Cournot M, Bataille V, Meybeck M, Ferrieres J. Increased resting heart rate with pollutants in a population based study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2005;59(8):685-693. doi:10.1136/jech.2004.026252.

Ruiz M, Bottle A, Aylin PP. The global Comparators project: international comparison of 30-day in-hospital mortality by day of the week. *BMJ Qual Saf* 2015;24:492–504. doi:10.1136/bmjqs-2014-003467

Ruvira J, Ruvira G, Grau G et al. Efectos de la contaminación atmosférica sobre los ingresos por síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68 Supl 1:65. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/controladores/congresos-herramientas.php?idCongreso=19&idSesion=1538&idComunicacion=17654>

Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst*. 2000 Jun;94(Pt 2):5-70; discussion 71-9.

Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M. Medio ambiente físico, salud ambiental y contaminación atmosférica. En: Martínez-González M, Seguí-Gómez M, directores. *Compendio de salud pública*. España: Ulzama Ediciones; 2007. p. 401-405.

Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-15.

Santurtún A, F. Rasilla D, Riancho L, Zarrabeitia MT. Relationship Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Air Pollutants Depending on the Origin and Trajectory of Air Masses in the North of Spain. *Archivos de bronconeumología*, 2017.

Shaposhnikov, D., Revich, B., Gurfinkel, Y. et al. *Int J Biometeorol* (2014) 58: 799. doi:10.1007/s00484-013-0660-0

Shuklab JB, Misrad AK, Sundara S, Naresha R. Effect of rain on removal of a gaseous pollutant and two different particulate matters from the atmosphere of a city. Volume 48, Issues 5–6, September 2008, Pages 832–844.

Sierra Lopez A, Alvarez Marante R, Zafra Mezcua J. Contaminación atmosférica. En: Galvez Vargas R, Sierra Lopez A et al, directores. *Medicina preventiva y salud pública*. 10ª edición, España: Piédrola Gil; 2001. p. 289-299.

Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *The BMJ*. 2012;344:d8059. doi:10.1136/bmj.d8059.

Snelder, Sanne M. et al. Weekend versus weekday mortality in ST-segment elevation acute myocardial infarction patients between 1985 and 2008. *International Journal of Cardiology*, 2009; 168:2, 1576 – 1577.

Sorita A, Ahmed A, Starr SR, Thompson KM, Reed DA, Prokop L, et al. Off-hour presentation and outcomes in patients with acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:f7393. pmid:24452368

Spielberg C, Falkenhahn D, Willich SN, et al. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *Am Heart J* 1996;132:579–85.

Steg G, James S, Atar D et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:53.e1-e46 - Vol. 66 Núm.01 DOI: 10.1016/j.recesp.2012.10.014

Stockfelt L, Andersson EM, Molnár P, Rosengren A, Wilhelmsen L et al. Long term effects of residential NOx exposure on total and cause-specific mortality and incidence of myocardial infarction in a Swedish cohort. *Environmental Research*. Volume 142, October 2015, Pages 197–206

Stranley L, Finn J, Dennekamp M, Bremner A et al. Evaluating the impact of air pollution on the incidence of out-of-hospital cardiac arrest in the Perth Metropolitan Region: 2000–2010. *J. Epidemiol. Community Health*. 2014; 68:6–12. Disponible en: 10.1136/jech-2013-202955

Strike PC, Steptoe A. Behavioral and emotional triggers of acute coronary syndromes: a systematic review and critique. *Psychosom Med*. 2005;67:179–186.

Su Y, Sha Y, Zhai G, Zong S, Jia J. Comparison of air pollution in Shanghai and Lanzhou based on wavelet transform. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017 Apr 21. doi: 10.1007/s11356-017-8959-8.

Tawatsupa B, Dear K, Kjellstrom T, Sleight A: The association between temperature and mortality in tropical middle-income Thailand from 1999 to 2008. *Int J Biometeorology* 2014;58:203-215.

Teng TH, Williams TA et al. A systematic review of air pollution and incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *J. Epidemiol. Community Health*. 2014; 68:37–43. Disponible en: 10.1136/jech-2013-203116

Turin, T.C., Kita, Y., Rumana, N. et al. Incidence, admission and case-fatality of acute myocardial infarction: weekend versus weekday in a Japanese population: 16-year results from Takashima AMI Registry (1988–2003). *Eur J Epidemiol.* 2009; 24: 93–100

Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerceklioglu G, Altun DU, Simsek H, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health.* 2013;13:1135. doi: 10.1186/1471-2458-13-1135.

Uzoigwe JC, Prum T, Bresnahan E & Garelnabi M. (2013). The Emerging Role of Outdoor and Indoor Air Pollution in Cardiovascular Disease. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(8), 445–453. <http://doi.org/10.4103/1947-2714.117290>

Vasconcelos J, Freire E, Almendra R, Silva GL, Santana P. The impact of winter cold weather on acute myocardial infarctions in Portugal. *Environ Pollut.* 2013;183:14–8.

Vasiliauskienė, V.; Jasaitis, D.; Chadyšienė, R.; Pečiulienė, M. Surface Ozone Concentration and Its Relationship with UV Radiation, Meteorological Parameters and Radon on the Eastern Coast of the Baltic Sea. *Atmosphere* 2016, 7, 27.

Vest-Hansen B, Riis AH, Sørensen HT, et al. Out-of-hours and weekend admissions to Danish medical departments: admission rates and 30-day mortality for 20 common medical conditions. *BMJ Open* 2015;5:e006731 doi:10.1136/bmjopen-2014-006731

Vila-Córcoles A et al (2015). Incidencia y mortalidad por infarto agudo de miocardio en la población mayor de 60 años del área de Tarragona. *Revista Española de Salud Pública*, 89(6), 597-605. <https://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272015000600007>

Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA: Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke.* 2005, 36 (12): 2549-2553. 10.1161/01.STR.0000189687.78760.47.

WHO. WHO guidelines for indoor air quality. Geneva: World Health Organization; 2014.

WHO. WHO guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Geneva: World Health Organization; 2006.

Yoo JM, Lee YR, Kim D, Jeong MJ, Stockwell W et al (2014). New indices for wet scavenging of air pollutants (O<sub>3</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, and PM<sub>10</sub>) by summertime rain. *Atmospheric Environment*, 82:226–237.

Zanobetti A, Gold DR, Stone PH, Suh HH, Schwartz J, Coull BA, et al. Reduction in heart rate variability with traffic and air pollution in patients with coronary artery disease. *Environ Health Perspect.* 2010;118:324–330.

Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, et al. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004;18:557-62.

## 9. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Ana su ayuda en la realización del trabajo. Ha sido una excelente tutora: no sólo a nivel académico, sino también a nivel personal guiándome a lo largo de todos estos meses.

En segundo lugar, a mi familia y amigos por su apoyo. Especialmente mis padres y mi hermano, que llevan a mi lado todos estos años en la universidad y me han visto madurar personal y profesionalmente.

También quiero mostrar mi gratitud al Dr. Rojo, médico del Servicio de Admisión del HUMV, por su colaboración en la recogida de los datos sanitarios del estudio.

Por último, dar las gracias a la medicina por ese encanto especial que me hizo decantarme por querer ser médico. Como dijo William Osler: ***“La medicina es una ciencia de la incertidumbre y un arte de la probabilidad”***.