TESIS DE DOCTORADO

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES JÓVENES: ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES, DE NUEVO DIAGNÓSTICO Y SU IMPACTO EN EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO.

Pablo Juan Salvadores

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN EPIDEMIOLOXÍA E SAÚDE PÚBLICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2020-2021

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Cardiopatía isquémica en pacientes jóvenes: análisis de los factores de riesgo tradicionales, de nuevo diagnóstico y su impacto en el pronóstico a largo plazo.

D. Francisco Caamaño Isorna Profesor titular de Medicina Preventiva e Saúde Pública, y D. Andrés Íñiguez Romo jefe del Servicio de Cardiología del Área Sanitaria de Vigo.

INFORMAN:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D ***Pablo Juan Salvadores****, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 29 de marzo de 2021

Fdo. Francisco Caamaño Isorna Fdo. Andrés Íñiguez Romo

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Cardiopatía isquémica en pacientes jóvenes: análisis de los factores de riesgo tradicionales, de nuevo diagnóstico y su impacto en el pronóstico a largo plazo.

D. Pablo Juan Salvadores

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1) *La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
2) *En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
3) *La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
4) *Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*
5) *No existen conflictos de intereses.*

En Santiago de Compostela, 29 de marzo de 2021

Fdo. Pablo Juan Salvadores

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a todas aquellas personas que han hecho posible este trabajo.

En primer lugar a los directores de la tesis. Francisco Caamaño por su ayuda, paciencia y sus buenos consejos que desde el trabajo fin de máster me ha sabido transmitir. A Andrés Iñiguez, por su confianza y su implicación, que han sido imprescindibles para llevar a buen puerto este proyecto.

Igualmente quiero expresar de manera especial mi agradecimiento a Víctor Jiménez, por su apoyo en el día a día, su empuje y su confianza en este proyecto. Por ser un referente profesional por su esfuerzo, sacrificio y buen hacer, siempre con una sonrisa por respuesta antes mis innumerables dudas.

A todos los profesionales del Servicio de Cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro por acogerme como uno más y abrirme las puertas al interesante mundo de la cardiología. A la Unidad de Investigación Cardiovascular por enseñarme algo nuevo todos los días y darme fuerzas durante este tiempo: Ana, Sonia, Cuqui, María, y todos los que han pasado por ella. A la Unidad de Apoyo a la Investigación, por sus revisiones y consejo: Cristina y Ángel. A César por su ayuda con las técnicas de aprendizaje automático y su ímpetu durante este largo proceso. A mi tía Helena por sus comentarios de estilo.

A mis amigos por su energía ayudándome a desconectar y saber entender las ausencias que han provocado este trabajo.

A mi familia, a los que se han ido, a los que están y a los que vendrán. En especial a mis padres y mi hermana por enseñarme a ser persona y porque sin vuestra paciencia, apoyo y confianza nunca hubiese llegado hasta aquí.

A Isa y Cecilia por ser el centro de mi vida, por llenarla de amor y hacerme sonreír todos los días.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

1. Introducción 23
1.1. Etiología de la enfermedad arterial coronaria 23
1.2. Cuadro clínico de la enfermedad arterial coronaria 23
1.3. Epidemiología de la EAC 24
1.3.1. Incidencia y prevalencia 24
1.3.2. Mortalidad 26
1.4. Manejo de la enfermedad 27
1.5. Perspectiva actual 28
1.6. Justificación del estudio 30

2. Hipotesis y objetivos 31
2.1. Hipótesis: 31
2.1.1. Los pacientes jóvenes con EAC demostrada por coronariografía presentan mayor prevalencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular que los pacientes jóvenes sin EAC demostrada por coronariografía. 31
2.1.2. Los pacientes jóvenes con EAC demostrada por coronariografía presentan mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular de nuevo diagnóstico, o no habituales, que los pacientes jóvenes sin EAC demostrada por coronariografía. 31

2.1.3. Los pacientes jóvenes con EAC demostrada por coronariografía presentan un perfil de tratamiento farmacológico distinto a los pacientes con arterias coronarias normales o sin lesiones significativas. 31
2.1.4. Los pacientes jóvenes con EAC demostrada por coronariografía muestran un mayor número de eventos en el seguimiento que los pacientes sin EAC. 31
2.1.5. Los pacientes MINOCA presentan una evolución más tórpida en comparación con los pacientes sin EAC. 31
2.1.6. Las técnicas de aprendizaje automático son más precisas para predecir MACE en pacientes jóvenes que las técnicas tradicionales. 31
2.2. Objetivos 32
2.2.1. Objetivo general: 32
2.2.2. Objetivos específicos: 32
2.2.2.1. Definir las diferencias en las características angiográficas de ambos grupos. 32
2.2.2.2. Identificar la incidencia de eventos adversos, incluyendo muerte cardíaca y no cardíaca, re-IAM, nueva revascularización coronaria en ambos grupos del estudio durante al menos un año. 32
2.2.2.3. Estimar la combinación de eventos adversos cardiovasculares (MACE) en el seguimiento de ambos grupos del estudio. 32
2.2.2.4. Describir y comparar los tratamientos farmacológicos que se utilizan en la práctica clínica, antes y después del intervencionismo coronario, en los pacientes con EAC y sin ella. 32
2.2.2.5. Evaluar la prevalencia de los factores de riesgo de la población del estudio con respecto a poblaciones foráneas de edades similares. 32
2.2.2.6. Estudiar las características clínicas y la evolución de los pacientes MINOCA. 32
2.2.2.7. Evaluar diferentes técnicas de aprendizaje automático para predecir MACE en comparación con la regresión logística. 32

3. Material y métodos 33
3.1. Diseño del estudio 33
3.2. Ámbito del estudio 33
3.3. Definición de sujetos 34
3.4. Definición de enfermedad 35
3.5. Recogida de datos 35
3.6. Variables 36
3.6.1. Variables Clínicas: 36
3.6.2. Variables angiográficas: 37
3.6.3. Variables en el seguimiento: 38
3.7. Análisis estadístico 39
3.8. Aspectos éticos y legales 40

4. Resultados: 41
4.1. Características Clínicas: 42
4.2. Características angiográficas: 45
4.3. Tratamiento de pacientes con EAC 48
4.4. Tratamiento Farmacológico: 52
4.5. Hospitalización 53
4.6. Diagnóstico al alta hospitalaria 55
4.7. Factores de riesgo clásicos y EAC 55
4.8. Factores de riesgo de nuevo diagnóstico y EAC 58
4.9. Eventos adversos durante el seguimiento: 58
4.9.1. Evento adverso asociado a los factores de riesgo 62
4.9.1.1. Revascularización coronaria 62
4.9.1.2. Muerte 62
4.9.1.3. Reinfarto agudo de miocardio 63
4.9.1.4. Accidente cerebrovascular 63
4.9.1.5. MACE 63
4.9.2. Eventos Adversos recurrentes en el seguimiento: 64
4.10. Pacientes minoca 65
4.11. Técnicas de aprendizaje automático para predecir MACE 70

5. Discusión 75
5.1. Método y características de la muestra. 75
5.1.1. Método 75
5.1.2. Características de la muestra 77
5.2. Riesgo de EAC asociado al consumo de tabaco 79
5.3. Riesgo de EAC asociado a la dislipemia 82
5.4. Riesgo de EAC asociado a la historia familiar de enfermedad coronaria 84
5.5. Riesgo de EAC asociado a otros factores de riesgo clásico. 86
5.6. Riesgo de EAC asociado al consumo de sustancias tóxicas 88
5.7. Riesgo de EAC asociado a la depresión 90
5.8. Riesgo de EAC asociado a nuevos factores de riesgo 91
5.9. Características angiográficas 92
5.10. Tratamiento 93
5.11. Eventos adversos en el seguimiento 95
5.12. Pacientes MINOCA 99
5.13. Aprendizaje automático para predecir MACE 101

6. Limitaciones y fortalezas 103

7. Conclusiones 105

8. Bibliografía 107

9. ANEXO I: Dictamen avorable del Comité de Ética 121

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AA: aprendizaje automático.
AAS: ácido acetilsalicílico.
ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.
ACV: accidente cerebro vascular.
AINES: antinflamatorio no esteroideo.
ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II.
AUC: área bajo la curva, en sus siglas en inglés (area under curve)
DL: dislipemia.
DM: diabetes mellitus.
EAC: enfermedad arterial coronaria.
ECG: electrocardiograma.
EVP: enfermedad vascular periférica
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
FFR: reserva de flujo fraccional.
HDL: lipoproteínas de alta densidad, en sus siglas en inglés (high de*nsity lipoprotein).*
HFEC: historia familiar de enfermedad coronaria.
HR: hazard ratio.
HTA: hipertensión arterial.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IC: intervalo de confianza.
ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

LDL: lipoproteínas de baja densidad, en sus siglas en inglés *(low density lipoprotein)*.
MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad obstructiva, en sus siglas en inglés (*myocardial infarction with no obstructive coronary arteries)*.
OR: odds ratio.
PR: de las siglas en inglés (*Precision-recall*)
RL: regresión logística.
RLT: revascularización de la lesión tratada.
ROC: de las siglas en inglés (*Receiver Operating Characteristic)*
RVT: revascularización del vaso tratado.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
SFA: stent farmacoactivo.
SM: stent metálico.
TAC: tomografía computarizada.
TIMI: en sus siglas del inglés (*thrombolysis in myocardial infarction)*.
TMO: tratamiento médico óptimo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas. 43
Tabla 2. Parámetros bioquímicos y FEVI 44
Tabla 3. Indicación clínica de la coronariografía. 45
Tabla 4. Localización anatómica de la lesión principal 46
Tabla 5. Características angiográficas de la lesión principal. 47
Tabla 6. Características del tratamiento de la lesión principal. 49
Tabla 7. Características del tratamiento de la segunda lesión 50
Tabla 8. Características del tratamiento de la tercera lesión 51
Tabla 9. Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria. 52
Tabla 10. Factores explicativos de la EAC. 56
Tabla 11. Relación del consumo de sustancias tóxicas con la EAC. ... 57
Tabla 12. Primer evento adverso en el seguimiento 59
Tabla 13. Riesgo de padecer varios eventos durante el seguimiento .. 65
Tabla 14. Características basales de MINOCA, EAC y controles 66
Tabla 15. Parámetros bioquímicos y FEVI de MINOCA, EAC y controles 67
Tabla 16. Indicación de la coronariografía para los MINOCA, EAC y controles 68
Tabla 17. Tratamiento farmacológico al ingreso MINOCA, EAC y controles 68

Tabla 18. Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria para MINOCA, EAC y controles 69
Tabla 19. Estadísticas de rendimiento de las diferentes técnicas de análisis automático versus regresión logística L2..... 72
Figura 18. Áreas bajo la curva ROC para todas las técnicas de análisis para detectar MACE. 73

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de la EAC en Europa 26
Figura 2. Diagrama descriptivo del estudio 36
Figura 3. Diagrama de flujo del estudio. 42
Figura 4. Distribución de edad por subgrupos. 42
Figura 5. Diagrama del corazón con las arterias coronarias 46
Figura 6. Lesiones coronarias no severas en los grupos del estudio .. 48
Figura 7. Tratamiento farmacológico en el estudio 53
Figura 8. Factores explicativos EAC. 57
Figura 9. Tiempo hasta nueva revascularización coronaria o fin de seguimiento por grupos del estudio 59
Figura 10. Tiempo hasta muerte o fin de seguimiento por grupos del estudio 60
Figura 11. Tiempo hasta Re IAM o fin de seguimiento por grupos del estudio 60
Figura 12. Tiempo hasta accidente cerebro vascular o fin de seguimiento por grupos del estudio 61
Figura 13. Tiempo hasta MACE o fin de seguimiento por grupos del estudio 62
Figura 14. Factores explicativos de MACE durante el seguimiento 64
Figura 15. Distribución por edades de los sujetos MINOCA 66

Figura 16. Tiempo hasta MACE o fin de seguimiento de los pacientes MINOCA, EAC y controles 70
Figura 17. Área bajo la curva con la repetición, usando *bootstrapping* con el clasificador de *Random Forest* *71*
Figura 19: Áreas bajo la curva PR para todas las técnicas de análisis para detectar MACE 73
Figura 20: Relevancia de las ocho variables clínicas más importantes extraídas del clasificador *Random Forest* *74*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad arterial coronaria (EAC) es una patología crónica común a partir de la sexta década de la vida. Sin embargo, cuanto antes se manifiesta, mayor es su impacto en la calidad de vida y en los costes de la atención médica y social. El presente estudio analiza las características clínicas y angiográficas y la evolución de los pacientes jóvenes a los que se les realizó una coronariografía por sospecha de EAC.

Métodos: estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes ≤40 años remitidos para coronariografía a la Unidad de Hemodinámica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Los pacientes se dividieron en dos grupos: se consideraron casos los pacientes con estenosis angiográfica significativa y controles los sujetos sin estenosis significativa. Se han recogido variables clínicas, angiográficas, parámetros de laboratorio y eventos adversos durante el seguimiento.

Resultados: de las 19.321 coronariografías realizadas en nuestro centro en un período de 10 años, 408/504 (81%) pacientes fueron incluidos en el estudio. Se demostró EAC significativa en 251 pacientes (61,5%). Los factores de riesgo cardiovascular más comunes de EAC significativa fueron el tabaquismo (OR 3,18; IC95%: 1,83-5,59), dislipidemia (OR 2,51; IC95%; 1,51-4,25) y antecedentes familiares de EAC (OR 2,15; IC95%; 1,20-3,99). La incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores ([MACE] incluyendo muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, nuevas revascularizaciones coronarias) durante el seguimiento (media de 5,1±2,2 años) fue significativamente mayor en los casos en comparación con los controles (HR 2,71; IC95%; 1,44-5,11). Los pacientes con infarto de miocardio sin aterosclerosis coronaria obstructiva (MINOCA) mostraron un alto riesgo de recurrencia de MACE durante el seguimiento (HR 4,13; IC95%; 1,22-13,89).

Conclusiones: en nuestro estudio tres factores de riesgo coronario convencionales se relacionaron directamente con la EAC en gente joven. Identificar precozmente los grupos de riesgo en este tipo de pacientes con EAC es una prioridad dado el alto costo sociosanitario de esta enfermedad.

RESUMO

Antecedentes: a enfermidade arterial coronaria (EAC) é unha enfermidade crónica común a partir da sexta década da vida. Non obstante, canto antes se inicia a EAC, maior será o seu impacto no estilo de vida e nos custos da atención médica e social. O presente estudo analiza as características clínicas, anxiografías e a evolución de doentes novos sometidos a unha anxiografía coronaria por sospeita de EAC.

Métodos: estudo de caso-control aniñado nunha cohorte de doentes ≤40 anos de idade referidos a anxiografía coronaria na Unidade de Hemodinámica do Complexo Hospitalario Universitario de Vigo. Os doentes dividíronse en dous grupos: con estenose anxiográfica significativa consideráronse casos e os suxeitos sen estenose significativa consideráronse como controis. Recolléronse variables clínicas e anxiográficas, parámetros de laboratorio e eventos adversos durante o seguimento.

Resultados: dos 19.321 anxiogramas coronarios realizados no noso centro nun período de 10 anos, 408/504 (81%) doentes foron incluídos no estudo. EAC significativa foi demostrada en 251 doentes (61,5%). Os factores de risco cardiovascular máis comúns da EAC significativa foron fumar (OR 3,18; IC95%; 1,83-5,59), dislipedemia (OR 2,51; IC95%; 1,51-4,25) e antecedentes familiares de EAC (OR 2,15; IC95%; 1,20-3,99). A incidencia de grandes eventos cardiovasculares adversos ([MACE] incluíndo a morte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, novas revascularizacións coronarias) durante o seguimento (media 5,1±2,2 anos) foi significativamente maior nos casos en comparación cos controis (HR 2,71, IC95%; 1,44-5,11). Os doentes con infarto de miocardio sen arteriosclerose coronaria obstrutiva (MINOCA) mostraron un alto risco de padecer un MACE durante o seguimento (HR 4,13; IC95%; 1,22-13.89).

Conclusións: neste estudo tres factores de risco coronarios convencionais estaban directamente relacionados con a EAC en xente xove. A identificación precoz de grupos de risco neste tipo de doentes con EAC é unha prioridade dado o alto custo social e sanitario desta enfermidade.

ABSTRACT

Background: coronary artery disease (CAD) is a common chronic condition in the elderly. However, the earlier CAD begins, the stronger its impact on lifestyle and costs of health and social care. The present study analyzes clinical and angiographic features and outcome of young patients undergoing a coronary angiography due to suspected CAD.

Methods: nested case-control study of ≤40-year-old patients referred for coronary angiography on Unit of hemodynamic of University Hospital Complex of Vigo. Patients were divided into two groups: cases with significant angiographic stenosis, and controls with non-significant CAD. Clinical and angiographic variables, laboratory parameters and adverse events were collected during follow-up.

Results: of the 19,321 coronary angiographies performed in our center in a period of 10 years. 408/504 (81%) patients were included in the study. Significant CAD was shown in 251 patients (61.5%). The most common cardiovascular risk factors for significant CAD were smoking (OR 3.18; 95%CI 1.83-5.59), dyslipidaemia (OR 2.51; 95%CI 1.51-4.25) and family history of CAD (OR 2.15; 95%CI 1.20-3.99). The incidence of major adverse cardiovascular events ([MACEs] including death, myocardial infarction, stroke, new coronary revascularizations) at follow-up (mean of 5.1 ± 2.2 years) was significantly higher in the cases compared to controls (HR 2.71; 95%CI 1.44-5.11). Myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis (MINOCA) patients displayed a high risk for MACEs recurrence at follow-up (HR 4.13, 95%CI 1.22-13.89).

Conclusions: in our study three conventional coronary risk factors were directly related with the early signs of CAD in young people. Early identification of risk groups in this type of CAD patients is a priority given the high social and health cost of this disease.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. Introducción

1.1. Etiología de la enfermedad arterial coronaria

La enfermedad arterial coronaria (EAC) o cardiopatía isquémica se origina por un acumulo de lípidos formando una placa ateroesclerótica, a medida que va creciendo estrecha la luz arterial. Esto produce un desajuste entre la demanda de oxígeno del miocardio y el aporte suministrado por las arterias coronarias. El flujo sanguíneo se ve comprometido, lo que provoca la aparición de isquemia o infarto en el tejido miocardio (1).

El debut de esta enfermedad se asocia de forma mayoritaria con la ruptura o erosión de una placa ateroesclerótica subclínica (2), lo que provoca la activación de diferentes mecanismos que acumulan material trombótico hasta ocluir la arteria de forma aguda. No obstante, se trata de una enfermedad crónica y progresiva. Debido a su naturaleza dinámica, esta enfermedad tiene distintas manifestaciones clínicas.

1.2. Cuadro clínico de la enfermedad arterial coronaria

La expresión clínica de esta enfermedad es heterogénea y puede ser similar a otras patologías. El síntoma más habitual es la angina de pecho, que suele manifestarse con dolor torácico profundo, retroesternal, pero también puede estar acompañado por molestias en extremidades superiores, mandibulares y epigástricas, o por equivalentes anginosos como la disnea. Habitualmente, se puede complementar el diagnóstico a través de pruebas de detección de

isquemia, como el electrocardiograma (ECG), determinaciones analíticas de daño miocárdico (troponina) o pruebas de esfuerzo del corazón (ergometría, ecocardiografía de estrés, tomografía computarizada con emisión monofotónica, entre otras). No obstante, la oclusión epicárdica se deberá confirmar a través de la técnica *gold estándar,* es decir, la angiografía coronaria. Tanto los signos y síntomas como las pruebas de detección de isquemia variarán y serán seleccionadas conforme a la presentación clínica de la EAC.

Las diferentes formas en las que se manifiesta la EAC son:

- Síndrome coronario agudo (SCA). En función del ECG se distinguen:
    - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). En sus diferentes presentaciones, con o sin elevación de los marcadores de daño miocárdico (angina inestable) (3).
    - Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). En sus diferentes presentaciones y clasificaciones en base a la arteria coronaria ocluida o la región miocárdica afectada (1).
- Angina estable, que aparece o se incrementa con el ejercicio o el estrés emocional y cede con el reposo.
- Isquemia silente, con ausencia de síntomas típicos o atípicos, pero con una prueba de detección de isquemia positiva.

1.3. Epidemiología de la EAC

1.3.1. Incidencia y prevalencia

Se estima que la EAC afecta a 126 millones de individuos (4), constituyendo una alta carga de discapacidad y costes sociosanitarios. Sin embargo, la expresión clínica de la EAC presenta una baja incidencia en sujetos ≤40 años en cualquiera de sus manifestaciones clínicas. Diferentes estudios han puesto el foco de atención en la ateroesclerosis subclínica como el sustrato para una presentación temprana de esta enfermedad. A mediados del siglo XX, un estudio en 300 soldados, menores de 35 años, que habían muerto en la guerra de Corea, evidenció que un 77,3% de ellos tenían ateroesclerosis (5). Años más tarde, Russell L. Holman describiría a la ateroesclerosis como un problema pediátrico (6). Posteriormente, otros estudios en autopsias han

confirmado la presencia de placas ateroescleróticas subclínicas en niños y jóvenes (7,8). Un estudio reciente en Corea del Sur, en sujetos <45 años, encontró un 9,4% de ateroesclerosis subclínica mediante angioTAC coronario (9).

La presentación más frecuente de la EAC en individuos jóvenes es el SCACEST. En el estudio Framingham se reportó, a 10 años, una incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) de un 12,9 por cada 1.000 habitantes en hombres entre 30 a 34 años y un 5,2 en mujeres de 35 a 44 años (10). Un estudio de la *American Heart Association* en sujetos entre 35 y 44 años, registró unas incidencias de IAM, estratificadas por grupos étnicos, con los siguientes resultados: 2,4 en hombres negros, 1,0 en mujeres negras, 0,8 en hombres blancos y 0,3 en mujeres blancas, por cada 1.000 personas/año (11). Un estudio danés basado en una cohorte nacional de 25 años de duración, en sujetos de 35 a 49 años, encontró una incidencia de 1,0 en los hombres y de 0,5 en las mujeres por cada 1.000 personas/año (12).

La prevalencia en pacientes jóvenes que han tenido un IAM es baja. Un estudio en Dinamarca que evaluaba la tendencia de la EAC desde 1980 a 2009, reflejó una prevalencia del 2% en sujetos entre 45 a 54 años (13). La *American Heart Association* ha reportado unas prevalencias del 0,3% para los hombres y mujeres entre 20 y 39 años (11). En España no se disponen de datos sobre de la prevalencia de enfermedades coronarias en población general, y tampoco en pacientes jóvenes (14). A través, de una encuesta del Instituto Nacional de Estadística, el artículo de Ignacio Ferreira recoge una prevalencia para sujetos entre 35 a 44 años de 0,17% en varones y 0,14% en mujeres (14).

Los datos sobre las medidas de frecuencia de otras presentaciones de la EAC prematura, como SCASEST o la angina estable en población joven, apenas están representados en las estadísticas etarias nacionales o internacionales. El estudio de González-Pliego et al., mostró una prevalencia para el SCASEST de 0,35% para menores de 30 años y de 1,76% para sujetos entre 30 y 39 años (15). El estudio de Przemysław Trzeciak et al., realizado en Polonia, reportó una prevalencia para la angina estable de 0,9% en población ≤40 años (16).

Cabe destacar que la angiografía coronaria realizada a pacientes jóvenes en el contexto de un IAM ha identificado una prevalencia relativamente alta de las arterias coronarias normales o sin lesiones angiográficamente significativas (17).

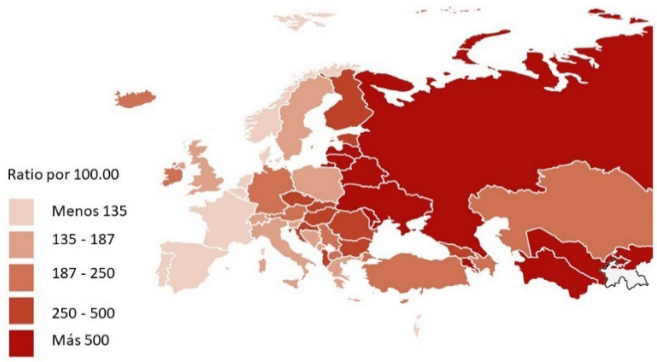
Según el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, en su informe oficial de 2018, se reporta una media de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) de 1551/millón de habitantes, con un aumento de procedimientos con respecto a los años anteriores.

Lamentablemente el trabajo no realiza una estratificación etaria en sus estadísticas para evaluar el número entre los individuos jóvenes (18).

1.3.2. Mortalidad

En la edad adulta, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la principal causa de muerte en el mundo. En Europa estas enfermedades acarrean 3,9 millones de muertes al año, lo que supone el 45% de todas las causas. En concreto, la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en Europa, responsable del 19% en los hombres y del 20% en las mujeres (19). Cabe destacar que en los últimos 30 años las cifras de mortalidad por cardiopatía isquémica han disminuido, aunque continúan existiendo amplias diferencias entre los países europeos, como se muestra en la Figura 1 (19,20). En España, según el Instituto Nacional de Estadística, en el año 2018 las enfermedades del sistema circulatorio volvieron a ser la principal causa de muerte (28,3%), siendo la cardiopatía isquémica su máxima expresión. Al revisar la mortalidad por edades, en el grupo comprendido entre los 15 y los 39 años, las enfermedades circulatorias supusieron un 10,9% de las muertes, siendo el tercer motivo por detrás de las causas externas y los tumores (21), y de manera similar (10,1%) a lo reportado en Estados Unidos para sujetos entre 25 a 44 años (22). En la bibliografía revisada encontramos amplias diferencias en las cifras de mortalidad en los pacientes jóvenes con EAC, oscilando los porcentajes entre un 0,2% y un 31% (23,24).

Figura 1. Incidencia de la EAC en Europa



Fuente: *Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.*

Una parte importante de la carga de la enfermedad, que supone una dolencia crónica, viene definida por la muerte prematura. Suele llamarse con este nombre a la muerte que se produce antes de una determinada edad, como los 65 años para los países de la OCDE. Por lo tanto, todas las muertes producidas en este estudio son consideradas como muertes prematuras, con el alto impacto socioeconómico que conllevan.

1.4. Manejo de la enfermedad

Una vez el paciente ha sido diagnosticado de enfermedad coronaria obstructiva, se debe iniciar el tratamiento oportuno, que incluye intervención en los hábitos de vida, tratamiento farmacológico y cuando así esté indicado la revascularización.

Para restablecer el flujo sanguíneo en la zona afectada, se diferencian principalmente dos estrategias. La primera sería la cirugía de revascularización coronaria, que permite redirigir el flujo de sangre por fuera de la arteria enferma, a través de la implantación de un injerto (venoso o arterial) y anastomosarlo al segmento distal a la obstrucción del vaso coronario afectado. La segunda sería la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o ICP, que consiste en restaurar el flujo de sangre en la arteria enferma del corazón, normalmente mediante la dilatación de la placa ateromatosa e implantación de un stent sobre dicha lesión.

Dependiendo del diagnóstico se decidirán los tiempos de actuación (25). Si es un SCACEST, se priorizarán estrategias de tratamiento inmediato, con la reperfusión del vaso afectado normalmente mediante ACTP. Si es un SCASEST, se inicia el tratamiento médico oportuno y se debe realizar una coronariografía diagnóstica lo antes posible para evaluar la pertinencia de una ICP o cirugía de revascularización coronaria (3). En el caso de la angina estable, se ha demostrado una mejor evolución de los pacientes revascularizados (ACTP o cirugía) con respecto a los que están con tratamiento médico optimo (TMO) (26). Por otra parte, cuanto mayor es el tiempo de espera hasta la revascularización, mayor es el riesgo de sufrir un evento adverso (27). La toma de decisiones con respecto a cuál es la mejor estrategia terapéutica debe ser tomada por el *Heart Team* formado por diferentes profesionales de la salud (28).

1.5. Perspectiva actual

La EAC es una entidad de desarrollo crónico y de presentación habitual a partir de la sexta década de la vida (14). Sin embargo, existe un grupo de sujetos que manifiestan esta enfermedad de forma prematura (29). Diferentes estudios han mostrado un incremento en la incidencia de EAC en gente joven en las últimas décadas (30), sobre todo en población asiática (31). Este hecho puede deberse a los cambios que ha sufrido la humanidad en los últimos años, adquiriendo progresivamente y desde edades más tempranas, hábitos de vida poco saludables, con comida rica en grasas saturadas, sedentarismo, consumo de drogas y un elevado ritmo de vida, entre otras (9). Análisis histológicos han mostrado la presencia de placas ateromatosas subclínicas desde las primeras etapas de la vida (32,33), pudiendo ser sustratos para el inicio de estenosis coronaria, clínica o funcionalmente significativa, de forma temprana.

La manifestación clínica precoz de esta enfermedad acarrea una disminución de la calidad de vida de los pacientes que la padecen y unos elevados costes sociosanitarios (34). Estos tienen que detener su actividad laboral, de forma temporal o permanente, en una etapa de la vida de alta productividad. Al haber sobrevivido al evento isquémico, se han convertido en enfermos crónicos, lo que implica una sobreutilización de recursos sanitarios: acudir a consultas de revisión, mayor número de pruebas clínicas (ecocardiogramas, ECG, analíticas) y tratamiento farmacológico crónico. Además, presentan un mayor riesgo de padecer un evento adverso relacionado con su cardiopatía, lo que implicaría nuevos ingresos hospitalarios, pruebas de detección de isquemia no invasivas, coronariografías diagnósticas y nuevas revascularizaciones.

Por todo ello, se considera prioritario determinar los factores de riesgo de la presentación prematura de esta enfermedad, y así diseñar programas específicos de prevención primaria y secundaria que impliquen a toda la sociedad, tanto a las administraciones públicas (sanitarias, educativas, sociales), como aquellas del ámbito privado (sociedades científicas y de pacientes, y confederaciones empresariales). Estas acciones ayudarían a minimizar su debut y repetición en edades tan tempranas. Se trata de un difícil reto para el Sistema Sanitario y sus profesionales, obligados a adoptar medidas sobre un grupo de pacientes condicionado por la baja apreciación del riesgo, al percibirse como una enfermedad propia de edades más avanzadas.

Actualmente, la evidencia científica sobre los factores de riesgo y el pronóstico a largo plazo que predisponen a la manifestación prematura de la EAC es controvertida (35). Si bien es cierto que diversos estudios en esta

población han encontrado correlación con factores de riesgo clásicos, como son el consumo de tabaco, la dislipemia, hipertensión arterial (HTA), entre otros (36–39), sin embargo, las diferencias en el corte de edad, definición de enfermedad y variabilidad en los grupos controles empleados, limitan poder identificar con claridad los desencadenantes de la EAC prematura. También se han publicado estudios que hacen referencia a enfermedades protrombóticas y a nuevos factores de riesgo relacionados con la EAC precoz, como son la lipoproteína A, hiperhomocisteinema, entre otras, detectándose las mismas carencias anteriormente descritas, y que además están realizados en pequeñas poblaciones que impiden extrapolar a la población general los resultados obtenidos (40–42).

El seguimiento a largo plazo de los pacientes jóvenes que han sobrevivido a un evento isquémico coronario es particularmente complicado. Su estudio se ha visto obstaculizado principalmente, por la escasa frecuencia relativa de estas patologías en los jóvenes, así como por una falta de uniformidad en cuanto a la definición de juventud entre los pocos trabajos publicados. Igualmente, se desconoce si la aparición de un evento isquémico a una edad temprana conlleva un pronóstico particularmente complejo o requiere un enfoque de la gestión diferente a la utilizada en los pacientes mayores. Por otra parte, existe muy poca información sobre las características y el pronóstico de los pacientes jóvenes con arterias coronarias normales o con estenosis coronaria no significativa por coronariografía, especialmente en el grupo de pacientes con IAM y coronarias normales, conocidos como MINOCA por sus siglas en inglés (*Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Atherosclerosis)* (43).

Además, se desconocen cuáles son los posibles desencadenantes de los eventos cardíacos entre estos pacientes jóvenes. Algunos trabajos los han asociado al tabaquismo, dislipemia o diabetes mellitus (DM) (44–46). Sin embargo, en estos estudios nos encontramos con las mismas limitaciones ya expuestas, con el añadido de cortos periodos de seguimiento, lo que complica adquirir una perspectiva veraz del pronóstico a largo plazo dada la juventud y esperanza de vida de estos individuos.

Un aspecto de especial interés sería disminuir los eventos adversos en el seguimiento y poder identificar a los pacientes que tienen un riesgo más elevado de padecer un MACE. Esto tendría un impacto significativo en la toma de decisiones y en la selección del tratamiento por parte de los profesionales sanitarios, aprovechando de una manera más eficiente los recursos disponibles. No obstante, los enfoques basados en modelos de predicción de regresión logística tienen una capacidad limitada para establecer el riesgo de MACE (47). La implementación de algoritmos matemáticos avanzados está impulsando actualmente cambios en la práctica de las ciencias biomédicas.

En particular, este campo conocido como inteligencia artificial, está progresando significativamente en áreas como la toma de decisiones clínicas automatizadas y tiene un alto potencial para influir en la práctica clínica diaria. La predicción es probablemente el área más avanzada del aprendizaje automático (AA) en los ámbitos biomédicos (48).

1.6. Justificación del estudio

La bibliografía revisada incide en que la EAC prematura tiene un carácter multifactorial. Diversas investigaciones han mostrado que la EAC está asociada a factores de riesgo modificables y no modificables. Sin embargo, a menudo los resultados son inconsistentes debido a las diferentes metodologías y poblaciones utilizadas. Por otra parte, no es posible conocer el peso de cada factor de riesgo, ya que los estudios no son del todo comparables por las diferencias en el corte de edad para la EAC prematura, la definición de enfermedad coronaria y las poblaciones que se comparan. Asimismo, son escasos los estudios que muestran la evolución de estos pacientes más allá del alta hospitalaria, por lo que el pronóstico a largo plazo es todavía incierto. Por todo ello, resulta de gran interés realizar un estudio que permita conocer el peso que tiene cada factor de riesgo y la evolución de los pacientes en el tiempo dado el alto impacto sociosanitario que presenta esta patología en gente joven, utilizando además la técnica de referencia para el diagnóstico de EAC.

2. Hipotesis y objetivos

2.1. Hipótesis:

2.1.1. Los pacientes jóvenes con EAC demostrada por coronariografía presentan mayor prevalencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular que los pacientes jóvenes sin EAC demostrada por coronariografía.

2.1.2. Los pacientes jóvenes con EAC demostrada por coronariografía presentan mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular de nuevo diagnóstico, o no habituales, que los pacientes jóvenes sin EAC demostrada por coronariografía.

2.1.3. Los pacientes jóvenes con EAC demostrada por coronariografía presentan un perfil de tratamiento farmacológico distinto a los pacientes con arterias coronarias normales o sin lesiones significativas.

2.1.4. Los pacientes jóvenes con EAC demostrada por coronariografía muestran un mayor número de eventos en el seguimiento que los pacientes sin EAC.

2.1.5. Los pacientes MINOCA presentan una evolución más tórpida en comparación con los pacientes sin EAC.

2.1.6. Las técnicas de aprendizaje automático son más precisas para predecir MACE en pacientes jóvenes que las técnicas tradicionales.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general:

Evaluar las diferencias en las características clínicas y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes jóvenes con y sin EAC remitidos por primera vez a coronariografía.

2.2.2. Objetivos específicos:

2.2.2.1. Definir las diferencias en las características angiográficas de ambos grupos.

2.2.2.2. Identificar la incidencia de eventos adversos, incluyendo muerte cardíaca y no cardíaca, re-IAM, nueva revascularización coronaria en ambos grupos del estudio durante al menos un año.

2.2.2.3. Estimar la combinación de eventos adversos cardiovasculares (MACE) en el seguimiento de ambos grupos del estudio.

2.2.2.4. Describir y comparar los tratamientos farmacológicos que se utilizan en la práctica clínica, antes y después del intervencionismo coronario, en los pacientes con EAC y sin ella.

2.2.2.5. Evaluar la prevalencia de los factores de riesgo de la población del estudio con respecto a poblaciones foráneas de edades similares.

2.2.2.6. Estudiar las características clínicas y la evolución de los pacientes MINOCA.

2.2.2.7. Evaluar diferentes técnicas de aprendizaje automático para predecir MACE en comparación con la regresión logística.

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes ≤40 años, remitidos por primera vez al laboratorio de hemodinámica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, por sospecha clínica, electrocardiográfica o enzimática de SCASEST, SCACEST, angina estable o cualquier sospecha de patología isquémica coronaria, desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Este diseño es el que mejor se adapta a los objetivos de nuestro trabajo, ya que permite estudiar eventos de baja incidencia relativa, así como valorar el efecto de diferentes exposiciones sobre la EAC.

3.2. Ámbito del estudio

La Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, integrada en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Área Sanitaria de Vigo, como hospital terciario, es el centro de referencia del área sur de Galicia para la realización de coronariografías e ICP. Tiene una zona de influencia de 1,2 millones de personas, dando servicio a Vigo, Pontevedra y Ourense durante el periodo del estudio.

3.3. Definición de sujetos

Es obligado para el estudio definir qué se entiende por joven cuando se padece EAC. Seguramente John Last estuvo muy acertado en su Diccionario de Salud Pública al afirmar que la definición de joven varía según el lugar y las circunstancias (49), hecho que se manifiesta al observar la bibliografía revisada, en la que el término joven se enmarca entre edades muy diversas para la EAC (<35 hasta <55).

Este estudio ha definido como pacientes jóvenes a aquellos que no superen los 40 años. Se ha propuesto el corte en esa edad, debido a que el riesgo de padecer un evento coronario se incrementa significativamente en los hombres a partir de la cuarta década de vida. El grupo *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study* (CARDIA) describieron una diferencia en la prevalencia de 13,3% frente a 5,5% entre pacientes de 40-45 años y 33-39 años respectivamente (50). En las mujeres, sin embargo, el riesgo de presentar EAC se incrementa de forma significativa cuando pierden la protección estrogénica, lo que suele suceder unos años después (51).

La presente investigación pretende estudiar la manifestación prematura de la EAC, por lo que restringir la edad a los 40 años nos pareció más acorde con los objetivos del estudio. Por tanto, se ha decidido definir la población del estudio como aquellos pacientes ≤40 años que cumplan los siguientes requisitos:

Casos:

Criterios de inclusión:

- Mujeres y hombres entre 18 y 40 años.
- Remitidos por primera vez a coronariografía por presentar signos o síntomas sugestivos de EAC.
- Presentar, al menos, una lesión angiográficamente significativa.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con revascularización coronaria previa, tanto percutánea como quirúrgica.
- Remitidos a coronariografía por cualquier otra causa no isquémica (pretrasplante, hipertensión pulmonar, enfermedad estructural, etc.).

Controles:

Criterios de inclusión:

- Mujeres y hombres entre 18 y 40 años.
- Remitidos por primera vez a coronariografía por presentar signos o síntomas sugestivos de EAC.
- No presentar lesión alguna angiográficamente significativa.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con revascularización coronaria previa, tanto percutánea como quirúrgica.
- Remitidos a coronariografía por cualquier otra causa no isquémica (pretransplante, hipertensión pulmonar, enfermedad estructural, etc.).

3.4. Definición de enfermedad

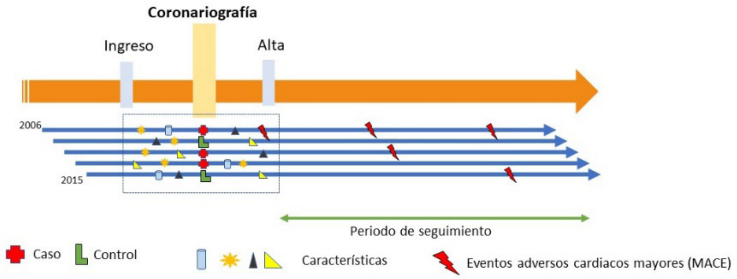
Se definió como enfermedad significativa la presencia de una obstrucción coronaria ≥75% del diámetro luminal de la arteria coronaria determinado visualmente, o ≥50% por análisis angiográfico cuantitativo automático (por sus siglas del inglés *Quantitative Coronary Analysis* QCA), o bien cualquier prueba positiva de reserva de flujo fraccional (FFR). En el tronco común izquierdo se ha considerado enfermedad significativa cualquier estenosis ≥ 50%.

3.5. Recogida de datos

La información ha sido obtenida a través de la base de datos propia de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Se ha llevado a cabo una búsqueda con los parámetros de pacientes ≤40 años que acudiesen al área de Hemodinámica entre 2006 y el 2015. Los datos se han recopilado respetando la identidad de los pacientes.

Desde el momento de la coronariografía, se han revisado todos los pacientes con el objetivo de registrar la aparición de eventos coronarios mayores, definidos por: una nueva revascularización coronaria, reIAM, accidente cerebrovascular (ACV) y muerte. La base de datos de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Álvaro Cunqueiro se actualiza a través de la historia clínica electrónica de Galicia (IANUS), en la que se registran los datos del médico de atención primaria, médicos especialistas, hospitalizaciones, visitas a urgencias, datos de laboratorio y cualquier asistencia sanitaria de los usuarios del *Servicio Galego de Saúde*. Se resume en la figura 2.

Figura 2. Diagrama descriptivo del estudio



3.6. Variables

Se han incluido variables clínicas, tratamientos farmacológicos, variables angiográficas y eventos adversos recogidos durante el seguimiento, a fin de dotar al estudio de una visión global de la EAC en sujetos jóvenes.

3.6.1. Variables Clínicas:

Características y factores de riesgo clásico: talla. Peso. Índice de masa corporal (IMC) clasificado como: normopeso <25, sobrepeso (25-29) y obesidad >30. HTA. DM. Dislipidemia. Tabaquismo. Enfermedad arterial periférica. Historia familiar de enfermedad coronaria (HFEC), definida como antecedente cardiovascular de familiar directo antes de los 55 años para los varones, y antes de los 65 años para las mujeres. Antecedentes de cualquier evento cardiovascular, revascularización previa quirúrgica o percutánea, IAM previo. Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). ACV previo. Fibrilación auricular (FA). Insuficiencia renal (IR). Depresión. Consumo de sustancias tóxicas: cannabis, opioides, cocaína, abuso de alcohol, definido como individuo que, a través de la historia clínica reconocía utilizar la droga, o bien mediante un análisis especifico de laboratorio. Todas estas variables cualitativas se categorizaron como dicotómicas (si estaba o no presente). También se recogieron variables cuantitativas: colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, creatinina y glucosa (todos los valores en mg/dl).

Factores de riesgo de nuevo diagnóstico: lipoproteína A. Hiperhomocisteinemia e hipercolesterolemia familiar. Enfermedades protrombóticas:

deficiencia de la proteína C y/o S, factor V de Leyden, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, policitemia vera, trombocitosis esencial. Todas estas variables cualitativas se categorizaron como dicotómicas (si estaba o no presente).

Tratamiento farmacológico al ingreso y alta hospitalaria: Anticoagulantes orales. Antiagregantes plaquetarios, diferenciando entre inhibidores P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor y prasugrel) y ácido acetil salicílico. Betabloqueantes. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II). Bloqueantes de los canales de calcio. Diuréticos. Antidiabéticos. Antiarrítmicos. Anticonceptivos orales.

Fase hospitalización: Síntomas en admisión (dolor torácico, disnea y síncope). Indicación del cateterismo (disnea, SCASEST con troponina normal, SCASEST con troponina elevada, angina estable, dolor atípico o descartar cardiopatía isquémica, SCACEST <12h, SCACEST >12h <24h, asintomático con evidencia de isquemia, angioTAC anormal, angor mixto). Modalidad de la angioplastia (ACTP primaria en el infarto, ACTP urgente, ACTP electiva o programada, ACTP diferida en el infarto y ACTP de rescate). Revascularización completa o incompleta. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cuantitativa (%), a su vez se codificó <40% mal conservada y por encima de ese porcentaje, conservada. Día de ingreso y día de alta hospitalaria. Diagnóstico al alta (enfermedad isquémica, disnea, dolor atípico no coronario, miocarditis, endocarditis, pericarditis, MINOCA).

3.6.2. Variables angiográficas:

Número de vasos enfermos. Número de lesiones tratadas durante el ICP. Número de lesiones severas. Número de lesiones no severas. Número de stents implantados durante el ICP. Localización anatómica de la arteria afectada. Porcentaje de estenosis basal. Flujo TIMI (t*hrombolysis in myocardial infarction*) basal. Clasificación ACC/AHA de la lesión. Grado de calcificación (leve, moderado, severo). Presencia de trombo. Lesión en bifurcación. Tratamiento de la lesión (fibrinolisis, ICP stent, ICP balón, cirugía de baipás coronario, sólo trombectomía, tratamiento farmacológico invasivo). Porcentaje de estenosis final. Flujo TIMI final. Resultado final (éxito o fracaso). Realización de trombectomía. Calibre (mm). Diámetro (mm). Tipo de stent implantado: metálico (SM) o stent farmacoactivo (SFA), si SFA tipo de fármaco que lo recubre (paclitaxel, sirolimus, biolimus, zotarolimus,

everolimus y ridaforolimus). En los SFA con everolimus se han diferenciado las plataformas bioabsorbibles, ABSORB®.

3.6.3. Variables en el seguimiento:

Nueva revascularización coronaria: necesidad de cualquier revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica) después del procedimiento índice.

Nueva revascularización sobre la lesión tratada (RLT): necesidad de revascularización, ya sea quirúrgica o percutánea, motivada por una pérdida luminal significativa que origine una reestenosis de la lesión anteriormente tratada.

Nueva revascularización del vaso tratado (RVT): necesidad de revascularización, ya sea quirúrgica o percutánea, motivada por la presencia de una estenosis significativa en una zona del vaso tratado, diferente a la lesión diana.

Nueva revascularización de otro vaso: necesidad de revascularización, ya sea quirúrgica o percutánea, motivada por la presencia de una estenosis significativa en un vaso diferente al tratado en el procedimiento índice.

Muerte de causa cardíaca: cualquier fallecimiento por causas cardíacas (IAM, arritmia, bajo gasto cardíaco) y todos los fallecimientos relacionados con la intervención en cuestión, incluidos los provocados por tratamientos simultáneos adicionales.

Muerte no cardiaca: cualquier fallecimiento no cardíaco, como muerte por infección, tumores malignos, sepsis, causas pulmonares, accidente, suicidio, heridas u otros.

Muerte desconocida: cualquier fallecimiento no presenciado cuya causa no se ha codificado.

Accidente cerebrovascular: cualquier accidente isquémico o hemorrágico que provocase isquemia a nivel cerebral.

Re-infarto agudo de miocardio: cualquier SCACEST tras el procedimiento índice.

Combinación de eventos cardiovasculares mayores (MACE): cualquiera de los acontecimientos anteriormente definidos que engloba muerte, nueva revascularización coronaria (quirúrgica o percutánea), reIAM y ACV. Se ha tenido en consideración un solo evento por sujeto para la codificación dicotómica de MACE.

3.7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo en el que se empleó para las variables cualitativas frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%); para las variables cuantitativas que se ajustan a una distribución normal, se utilizó la media como medida de tendencia central y la desviación típica como medida de dispersión. En las variables de distribución asimétrica, se utilizó la mediana como estadístico resumen de tendencia central y rango intercuartílico como medida de dispersión.

Se realizó el análisis univariante para detectar diferencias significativas entre los dos grupos frente a las principales variables, empleando Chi cuadrado para variables cualitativas y t-Student para variables cuantitativas.

Para la realización del modelo multivariante se seleccionaron aquellas variables cuyo p-valor fuese menor que 0,2 en el análisis bivariante y se fueron eliminando del modelo aquellas que tenían mayor nivel de significación estadística, con la condición de que su eliminación no provocara un cambio mayor del 10% en los coeficientes de las principales variables.

Los diferentes factores de riesgo cardiovascular se presentaron como odds ratio (OR) junto con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Para determinar la contribución de combinación de riesgo se empleó un modelo multivariante, utilizando análisis de regresión logística binaria. Para evaluar la evolución de los pacientes en el tiempo, se ha recurrido a la prueba de log-rank, con la representación de Kaplan Maier. Además, se ha usado un modelo de riesgos proporcionales de Cox con los factores de riesgo como covariables para calcular el cociente de riesgo hazard ratio (HR).

Para poder evaluar los eventos recurrentes, se ha utilizado el modelo de Andersen and Gill, que está indicado para analizar datos, cuando toda la dependencia entre eventos posteriores está mediada por covariables que varían en el tiempo y el interés está en el efecto general sobre la intensidad de la ocurrencia de un evento recurrente.

Para el análisis de los datos, se ha utilizado el programa SPSS para Windows, versión 19. Asimismo, se ha empleado el programa R la versión 3.6.1 y los paquetes *survival* para el modelo Andersen and Gill y *finalfit* para las figuras.

3.8. Aspectos éticos y legales

Se han seguido las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo, así como las Normas de Buena Práctica Clínica de investigación en seres humanos.

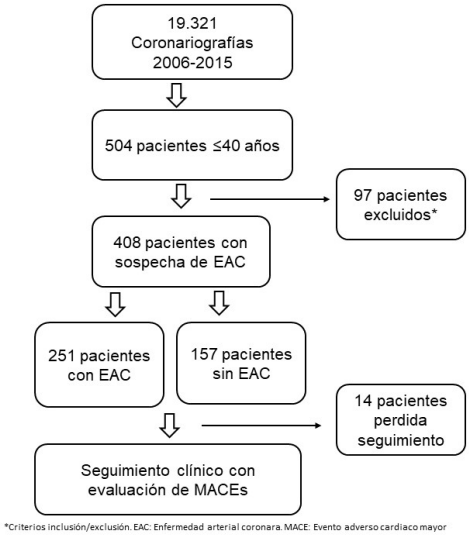
La base de datos empleada en el estudio cumplía los requisitos marcados en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 03/2018 de 05 de diciembre). El estudio ha obtenido el dictamen favorable del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense, con código de registro 2015/506 (anexo I).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. Resultados:

Durante el periodo del estudio se han realizado un total de 19.321 coronariografías, de las cuales 504 fueron a pacientes de ≤40 años, que suponen un 2,6% del total de pacientes remitidos al laboratorio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Se han excluido 97 (9,2%) sujetos del estudio por no cumplir los criterios de inclusión: 2 pacientes eran menores de edad, 12 sujetos fueron remitidos a cateterismo cardíaco derecho de Swan-Ganz para estudio de hipertensión pulmonar, 19 para estudio pretrasplante, 31 presentaban una cardiopatía estructural (miocardiopatía dilatada, insuficiencia o estenosis valvulares, cierre del ducto, cierre del foramen oval, etc.), y 33 pacientes tenían una revascularización previa. De los restantes 408 pacientes, 251 presentaron una estenosis significativa de acuerdo con los criterios del estudio, y 157 pacientes mostraron arterias coronarias normales (138 pacientes) o sin lesión coronaria angiográficamente significativa (19 pacientes). El seguimiento medio para ambos grupos fue de 5,1±2,2 años, 4,9±2,1 para el grupo de EAC y de 5,3±2,9 para los pacientes sin EAC con un valor de p=0,122 entre grupos. No se encontró información en 14 pacientes tras la coronariografía, de los que 8 eran pacientes con EAC y 6 sin EAC.

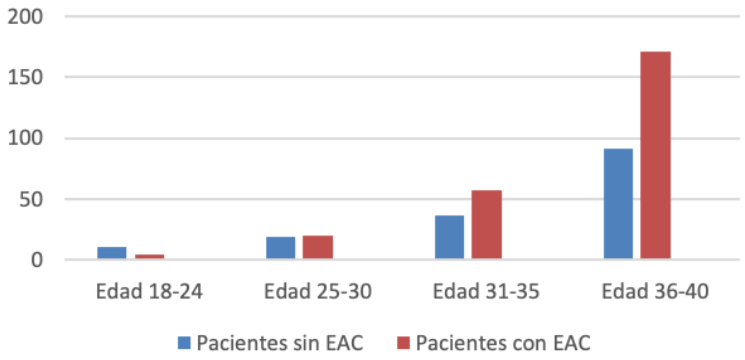
Figura 3. Diagrama de flujo del estudio.



4.1. Características Clínicas:

En este estudio, la edad presenta una distribución asimétrica; mediana 37 años, con un rango intercuartílico de 5 y moda 40 años. La edad media de los pacientes fue mayor en el grupo de los casos, demostrando significancia estadística para este valor. Al estratificar la edad en cuartiles, observamos una dispersión hacia el límite superior.

Figura 4. Distribución de edad por subgrupos.



En la población prevalece el género masculino frente al femenino. En el grupo EAC, 222 (88,4%) pertenecen al género masculino, mientras que en el grupo control este valor disminuye hasta 134 (85,4%), sin presentar significación estadística. Las características clínicas de los pacientes se recogen en la tabla 1, destacando el elevado número de fumadores y con dislipemia en los casos, junto con un alto porcentaje de sujetos con hábitos tóxicos en ambos grupos.

Tabla 1. Características clínicas.

Variables	**Población (n=408)**	**Casos (n=251)**	**Controles (n=157)**	**p-valor**
Edad	35.5 ± 4.5	36.0 ± 3.8	34.5 ± 5.2	0.000
Mujeres	52 (12.7%)	29 (11.6%)	23 (14.6%)	0.364
Obesidad (IMC>30)	127 (31,1%)	82 (32,7%)	45 (28,7%)	0,395
Hipertensión arterial	84 (20,6%)	54 (21,5%)	30 (19,1%)	0,559
Diabetes Mellitus	23 (5,6%)	16 (6,4%)	7 (4,5%)	0,414
Tabaquismo	315 (77,2%)	214 (85,3%)	101 (64,3%)	<0,001
Dislipemia	163 (40,0%)	124 (49,4%)	39 (24,8%)	<0,001
Historia familiar de EAC	94 (23,0%)	73 (29,1%)	21 (13,4%)	<0,001
Sustancias de abuso	91 (22,3%)	56 (22,3%)	35 (22,7%)	0,997
Cannabis	42 (10,3%)	30 (12,0%)	12 (7,6%)	0,163
Opioides	8 (2.0%)	4 (1,6%)	4 (2,5%)	0,491
Alcohol	43 (10,5%)	26 (10,4%)	17 (10,8%)	0,881
Cocaína	43 (10,5%)	28 (11,2%)	15 (9,6%)	0,608
Enfermedad vascular periférica	4 (1,0%)	3 (1,2%)	1 (0,6%)	1,000
Insuficiencia cardiaca congestiva	2 (0,5 %)	1 (0,4%)	1 (0,6%)	1,000
Accidente cerebrovascular previo	3 (0,7%)	2 (0,8%)	1 (0,6%)	1,000
Fibrilación Auricular	3 (0,7%)	2 (0,8%)	1 (0,6%)	1,000
Insuficiencia Renal	16 (3,9%)	6 (2,4%)	10 (6,4%)	0,044
Depresión	32 (8,2%)	17 (6,8%)	15 (9,6%)	0,309

EAC: Enfermedad arterial coronaria. IMC: índice de masa corporal. Expresado en número y porcentaje o media±desviación estándar.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, los casos mostraron niveles más elevados de colesterol total y LDL, con valores más bajos de HDL, frente a los controles, con un OR 0,97 (IC95% 0,95 – 0,99), p=0,002. La FEVI se presenta como porcentaje y mostró diferencias entre los grupos del estudio. A su vez, se recodificó en conservada y no conservada, obteniendo unos valores para esta última de 24 (10,9%) y 11 (8,3%) para los casos y controles respectivamente. El resto de los valores se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos y FEVI

Variables	Población (n=408)	Casos (n=251)	Controles (n=157)	p-value
Colesterol Total (mg/dl)	195±51	202±55	182±39	<0,001
Colesterol-LDL (mg/dl)	125±46	132±51	112±32	<0,001
Colesterol-HDL (mg/dl)	39±11	38±10	42±12	0,005
Triglicéridos (mg/dl)	157±102	161±110	149±87	0,240
Creatinina (mg/dl)	1,2±1,6	1,0±1,1	1,4±2,1	0,081
Glucosa(mg/dl)	105±41	107±41	102±42	0,269
FEVI (%)	55±9,5	54±8	57±10	0,034

LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Expresado en media±desviación estándar.

En relación con el acceso hospitalario, entre los síntomas que describieron los pacientes durante la anamnesis, el dolor torácico fue el más frecuente, y se presentó en más de 240 (95,6%) pacientes con EAC y en 130 (83,9%) de los sujetos del grupo control (p<0,001), con un OR 4,2 (IC95%2,00 - 8,80) para EAC. La disnea, como equivalente anginoso, se describió en 17 (6,8%) de los casos y en 15 (9,7%) de los controles, sin encontrar diferencias entre ambos grupos. Un total de 16 (3,9%) pacientes sufrieron un síncope vasovagal durante o previo a la admisión, de los cuales 12 (4,8%) de ellos presentaron EAC y 4 (2,6%) tenían arterias coronarias normales o sin lesión angiográficamente significativa.

Las indicaciones de los cateterismos coronarios se recogen en la tabla 3, en la que se muestra que el SCACEST es el más habitual en esta población de pacientes jóvenes, encontrándose en la mitad de los casos y en un cuarto de los controles. Las indicaciones de los cateterismos se han categorizado en enfermedad estable y aguda, identificándose esta última como la más habitual en el grupo de casos 232 (92,4%), frente al grupo control 98 (62,4%) y p<0,001. Al examinar la modalidad de la angioplastia, observamos que 189 (78,8%) se codifican como ACTP primaria o urgente para los casos, frente

a un 53 (43,1%) de los controles, siendo la mayoritaria para este grupo la modalidad de ACTP electiva o programada.

Tabla 3. Indicación clínica de la coronariografía.

Indicación Coronariografía	**Población (n=408)**	**Casos (n=251)**	**Controles (n=157)**	**p-value**
Síndrome Coronario Agudo	330 (80,9%)	232 (92,4%)	98 (62,4%)	<0,001
SCASEST	135 (40,9%)	82 (35,3%)	53 (54,1%)	
SCASET troponina elevada	101 (74,8%)	62 (75,6%)	39 (73,6%)	
SCASET troponina normal	34 (25,2%)	20 (24,4%)	14 (26,4%)	
SCACEST	195 (59,1%)	150 (64,7%)	45 (45,9%)	
Angina estable o dolor atípico	65 (15,9%)	17 (6,8%)	48 (30,6%)	
Asintomático con prueba de detección de isquemia positiva	13 (3,2%)	2 (0,8%)	11 (7,0%)	

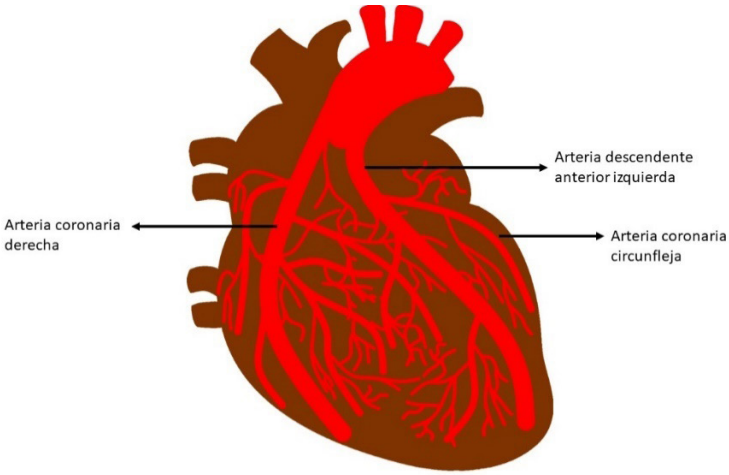
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Expresado en número y porcentaje.

4.2. Características angiográficas:

Durante el cateterismo, se ha descrito EAC en una sólo arteria coronaria en 185 (73,7%) pacientes, en tronco común izquierdo (TCI) en 2 (0,8%) y con enfermedad multivaso 63 (25,5%) pacientes. En estos últimos, se describieron dos vasos enfermos en 41 (16,3%), tres vasos 18 (7,2%), en tronco y otros vasos en 4 (2,0%). El número de lesiones severas detectadas fue de: una lesión en 159 (63,3%), dos lesiones en 53 (21,1%), tres lesiones en 21 (8,4%) y cuatro o más lesiones en 18 (7,2%) de los pacientes.

La lesión principal o desencadenante del evento isquémico se encuentra, de forma mayoritaria, en la zona media de la arteria descendente anterior izquierda (DAI), figura 6. La localización anatómica del resto de lesiones culpables se describe en la tabla 4.

Figura 5. Diagrama del corazón con las arterias coronarias



Fuente: Imagen modificada de Ryan_Stekken en Pixabay

Tabla 4. Localización anatómica de la lesión principal

	CASOS (251)
Descendente anterior y ramas	**130 (51,8%)**
Descendente anterior proximal	51 (20,4%)
Descendente anterior media	57 (22,8%)
Descendente anterior distal	8 (3,3%)
Ramas (diagonal, *ramus* intermedio)	14 (5,3%)
Circunfleja y ramas	**38 (15,1%)**
Circunfleja proximal	14 (5,6%)
Circunfleja distal	10 (4,0%)
Ramas (Obtusa marginal)	14 (5,6%)
Coronaria derecha y ramas	**77 (30,7%)**
Coronaria derecha proximal	16 (6,4%)
Coronaria derecha media	33 (13,1%)
Coronaria derecha distal	20 (8,0%)
Ramas (Descendente posterior y lateral)	8 (3,2%)
Tronco Común izquierdo	**6 (2,4%)**

Expresado en número y porcentaje.

Para la lesión principal o culpable, el porcentaje medio de oclusión basal fue del 92,9%±8,9. En cuanto a los criterios angiográficos de reperfusión, según la escala TIMI, el flujo anterógrado mayoritario preprocedimiento fue

TIMI 0 en 109 (43,8%), con una clasificación de la lesión según la *American Heart Association* (AHA) tipo C en 84 (42,0%) de los casos. Se detectó trombo epicárdico en 125 (55,1%), lesión calcificada en 14 (7,7%) y lesión en bifurcación en 37 (16,3%) de los casos. El resto de las características se encuentran detalladas en la tabla 5.

Tabla 5. Características angiográficas de la lesión principal.

Características angiográficas	Casos (251)
Flujo TIMI pre-ICP	
TIMI 0	109 (43,8%)
TIMI 1	22 (8,8%)
TIMI 2	26 (10,4%)
TIMI 3	92 (36,9%)
Clasificación AHA	
Tipo A	21 (10,8%)
Tipo B1	38 (19,0%)
Tipo B2	57 (28,5%)
Tipo C	84 (42,0%)

AHA: *American heart association*. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*. Expresado en número y porcentaje.

En los pacientes con enfermedad multivaso se ha localizado una segunda lesión, de forma mayoritaria, en la arteria DA en 29 (43,3%) de ellos. El grado de estenosis medio es de 82%±15,8. El flujo coronario inicial según la escala TIMI es de III en 71,6% de los estudios y un TIMI final de III en el 98,5% en estos pacientes para la segunda lesión.

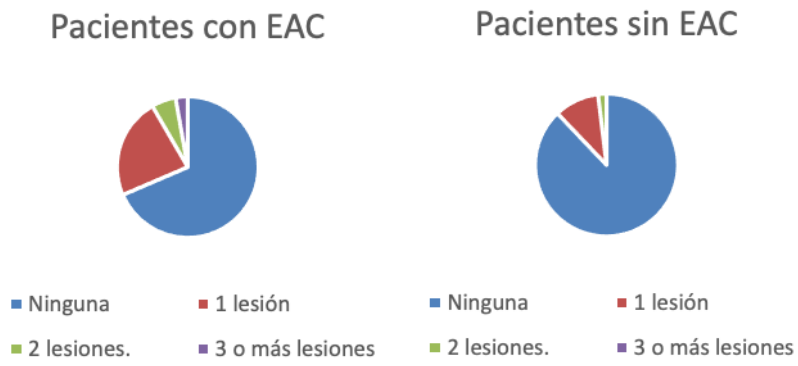
En los pacientes con una tercera lesión esta se localizaba en la DA en el 57,2% de los casos, con una estenosis basal media de 79,7±19,9. El flujo coronario inicial según la escala TIMI es de III en 81% de los casos y un TIMI final de III en el 100% de estos pacientes.

Durante la exploración angiográfica, se detectó una cuarta lesión a 8 pacientes, de los cuales 7 era angiográficamente significativa. La media de estenosis fue de 82,4±16,3 que el Flujo TIMI basal fue de 0 en un paciente, 1 en un paciente y 3 en 7 pacientes.

Se describió una quinta lesión coronaria a tres pacientes, de las que dos eran angiográficamente significativas. El Flujo TIMI se describió como III en las tres lesiones antes y después de la intervención.

Durante el cateterismo se detectaron lesiones angiográficas no severas en los dos grupos del estudio, que se exponen en la siguiente figura.

Figura 6. Lesiones coronarias no severas en los grupos del estudio



Aunque actualmente estas lesiones corresponden a zonas de obstrucción coronaria no significativas o no severas por angiografía, dichas arterias coronarias distan de ser sanas y denotan en proceso patológico endotelial subyacente, y que siendo la EAC un proceso de desarrollo crónico, estas lesiones no significativas ahora son un substrato de futuras obstrucciones coronarias relevantes y susceptibles de causar síntomas y eventos clínicos.

4.3. Tratamiento de pacientes con EAC

En los 251 sujetos con EAC, el número de arterias epicárdicas tratadas de forma percutánea fue de una en 200 (79,7%), dos 20 (8,0%) y de tres a 5 (2,0%) pacientes. El número de lesiones tratadas de forma percutánea durante el procedimiento fue de: una lesión a 180 (71,7%), dos lesiones 32 (12,7%), tres lesiones a 10 (4,0%) y cuatro o más lesiones a 3 (1,2%).

Durante el cateterismo basal, la media de vasos enfermos fue 1,41±0,82, medias de vasos tratados fue 1,02±0,51, media de lesiones tratadas fue 1,15±0,76, media de lesiones severas 1,67±1,16, media de lesiones no severas 0,43±0,74

- Lesión principal o culpable

El tratamiento más habitual para los pacientes con EAC significativa fue la implantación de un stent coronario en 212 (84,4%), seguido de tratamiento farmacológico no intracoronario en 24 (9,6%), cirugía de baipás coronario en 11 (4,4%) y sólo trombectomía a 4 (1,6%) sujetos. La trombectomía combinada con otro tratamiento se realizó en 92 (38,7%) pacientes, de los que en 81 se logró extraer material trombótico.

La distribución de stent convencionales fue de 107 (50,5%) frente a 105 (49,5%) de SFA, que están recubiertos de los siguientes fármacos en su plataforma: paclitaxel 11 (5,2%), everolimus 61 (28,8%), sirolimus 10 (4,7%), biolimus 2 (0,9%), zotarolimus 20 (9,4%), ridaforolimus 1 (0,5%). De los SFA con everolimus, 13 (5,2%) eran plataformas bioabsorbibles (ABSORB®). La media de stents implantados durante el procedimiento fue de 1,07±0,77.

El porcentaje de éxito en el procedimiento definido como apertura del vaso afectado, con una lesión residual no superior al 20%, es del 87,6%, con un Flujo TIMI III en el 89,5% tras la angioplastia. Durante el cateterismo no se pudo repefundir de forma percutánea la arteria afectada a 29 pacientes: a 4 de ellos por presentar la lesión en un vaso de pequeño calibre (<2 mm); 11 pacientes fueron remitidos a cirugía de baipás coronario; en 4 pacientes se describió una lesión crónica con el 100% de oclusión del vaso, la cual no se pudo abrir con ningún dispositivo percutáneo; y en 1 paciente falló la trombectomía. No se registró el motivo por el cual no se pudo abrir la arteria afectada durante la ICP en 9 pacientes.

Tabla 6. Características del tratamiento de la lesión principal.

	Casos (n=251)
Porcentaje de estenosis basal	92,92±8,95
Diámetro stent (mm)	3,26±0,5
Longitud stent (mm)	20,27±8,2
Flujo TIMI post-ICP	
TIMI 0	24 (9,7%)
TIMI 1	0 (0%)
TIMI 2	2 (0,8%)
TIMI 3	221 (89,5%)
Porcentaje de estenosis Final	9,34±26,8

AHA: *American heart association*. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*. Expresado en número y porcentaje o media±desviación estándar.

- Segunda lesión:

Durante la angioplastia se describió una segunda lesión en 67 pacientes, de las que 51 eran angiográficamente significativas, lo que requirió tratamiento percutáneo, distribuido de la siguiente manera: 2 pacientes con balón intracoronario, 21 stents convencionales, 28 pacientes SFA con la siguiente distribución de fármacos: 4 paclitaxel, 15 everolimus de estos 3 plataforma bioabsorbibles, 4 sirolimus y 5 zotarolimus. El resto de las características se recogen en la tabla 7:

Tabla 7. Características del tratamiento de la segunda lesión

	Casos (n=67)
Porcentaje de estenosis basal	82,1±15,8
Arteria descendente anterior y ramas	29 (43,3%)
Arteria coronaria derecha y ramas	23 (34,3%)
Arteria circunfleja y ramas	15 (22,4%)
Diámetro stent (mm)	3,1±0,6
Longitud stent (mm)	18,9±7,8
Flujo TIMI pre-ICP	
TIMI 0	12 (17,9%)
TIMI 1	5 (7,5%)
TIMI 2	3 (4,5%)
TIMI 3	47 (70,1%)
Flujo TIMI post-ICP	
TIMI 0	2 (3,0%)
TIMI 3	65 (97,0%)

ICP: intervencionismo coronario percutáneo. TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*. Expresado en número y porcentaje o media±desviación estándar.

- Tercera Lesión:

Durante la angioplastia, se localizó una tercera lesión a 21 pacientes, de los que 14 era angiográficamente significativa, lo que requirió tratamiento percutáneo, distribuido de la siguiente manera: 5 stents convencionales, 8 pacientes SF con la siguiente distribución de fármacos: 1 paclitaxel, 7 everolimus de estos 1 era plataforma bioabsorbible, El resto de las características se recogen en la tabla 8:

Tabla 8. Características del tratamiento de la tercera lesión

	Casos (n=21)
Porcentaje de estenosis basal	79,71±19,9
Arteria descendente anterior y ramas	12 (57,1%)
Arteria coronaria derecha y ramas	5 (23,8%)
Arteria circunfleja y ramas	4 (19,1%)
Diámetro stent (mm)	3,08±0,6
Longitud stent (mm)	18,23±5,4
Flujo TIMI pre-ICP	
TIMI 0	3 (14,3%)
TIMI 1	1 (4,8%)
TIMI 2	4 (19,0%)
TIMI 3	13 (61,9%)
Flujo TIMI post-ICP	
TIMI 2	1 (4,8%)
TIMI 3	20 (95,2%)

ICP: intervencionismo coronario percutáneo. TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*. Expresado en número y porcentaje o media±desviación estándar.

- Cuarta lesión:

Durante la exploración angiográfica, se detectó una cuarta lesión a 8 pacientes, de los cuales en 7 era angiográficamente significativa, en el que la media de estenosis fue de 82,38%±16,3 que el Flujo TIMI basal fue de 0 en un paciente, 1 en un paciente y 3 en 7 pacientes. Se implantaron 5 stents, 1 convencional y 4 farmacoactivos con una distribución: 1 paclitaxel, 2 everolimus y 1 biolimus. El diámetro medio de los dispositivos implantados fue de 3±0,5 mm con una longitud media de 15,20±3,6 mm. El flujo TIMI final fue de 0 en un paciente y 3 en siete pacientes.

- Quinta lesión:

Se describió una quinta lesión coronaria a tres pacientes, de las que dos eran angiográficamente significativas y fueron susceptibles de tratamiento percutáneo. Se implantaron dos stents farmacoactivos, uno con everolimus y otro con biolimus, el diámetro medio fue de 2,87±0,8 mm y una longitud media de 18mm. El Flujo TIMI se describió como III en las tres lesiones antes y después de la intervención.

4.4. Tratamiento Farmacológico:

En el grupo de los pacientes con EAC, la medicación al ingreso fue: inhibidores del receptor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), ácido acetil salicílico (AAS), anticoagulantes orales, betabloqueantes, IECAs, antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II), bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, antidiabéticos orales y antiarrítmicos con unos valores de: 5 (2,0%), 9 (3,6%), 6 (2,4%), 11 (4,4%), 9 (3,6%), 7 (2,8%), 4 (1,6%), 5 (2,0%), 3 (1,3%) y 1 (0,4%) respectivamente. El número de pacientes con prescripción de estatinas es el más elevado llegando hasta 19 (7,6%) pacientes.

En el grupo control, la medicación al ingreso fue: inhibidores del receptor P2Y12, AAS, anticoagulantes orales, betabloqueantes, IECA, ARA II, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, y antiarrítmicos con unos valores de: 2 (1,3%), 8 (5,2%), 3 (2,0%), 7 (4,6%), 3 (2,0%), 5 (3,3%), 3 (2,0%), 4 (2,6%) y 1 (0,7%) respectivamente, ninguno de los pacientes sin EAC estaba bajo tratamiento con antidiabéticos orales al ingreso. El uso de estatinas se observó en 7 (4,6%) pacientes. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos para ninguno de los tratamientos farmacológicos.

Los tratamientos farmacológicos al alta para ambos grupos se presentan en la tabla 9, en la cual se observan diferencias estadísticamente significativas, siendo los bloqueantes de canales de calcio más elevados para los pacientes sin EAC.

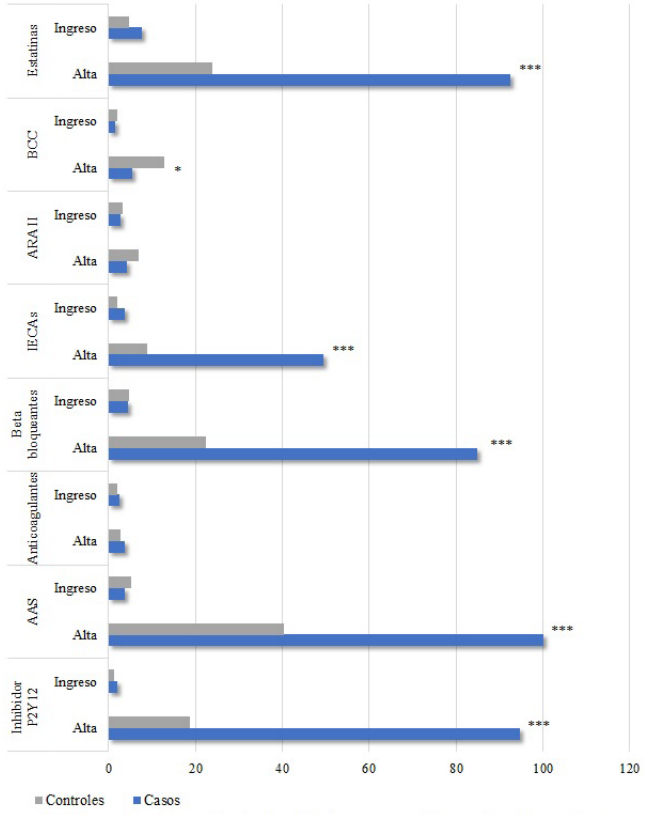
Tabla 9. Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria.

Fármacos	**Alta hospitalaria**		
	Casos	Controles	p-value
Inhibidores P2Y12	230 (94,7%)	28 (18,8%)	<0,001
AAS	244 (100%)	60 (40,3%)	<0,001
Anticoagulantes orales	9 (3,8%)	4 (2,7%)	0,579
Betabloqueantes	201 (84,8%)	33 (22,3%)	<0,001
IECAs	117 (49,4%)	13 (8,8%)	<0,001
ARA II	10 (4,2%)	10 (6,8%)	0,346
Bloqueantes canales de Calcio	13 (5,5%)	19 (12,8%)	0,014
Estatinas	221 (92,5%)	35 (23,8%)	<0,001
Diuréticos	17 (7,2%)	8 (5,4%)	0,671
Antidiabéticos orales	3 (1,3%)	1 (0,7%)	0,852
Antiarrítmicos	5 (2,1%)	3 (2,0%)	0,956

AAS: Ácido Acetil Salicílico. ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II. iP2Y12: Inhibidores de los receptores P2Y12 (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor). Expresado en número y porcentaje.

Se ha creado la figura 7 para comparar los diferentes fármacos al ingreso y al alta hospitalaria entre los grupos del estudio:

Figura 7. Tratamiento farmacológico en el estudio



BCC: bloqueadores de los canales de calcio. ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina. IECAs: inhibidores de la encina convertidora de la angiotensina. AAS: ácido acetilsalicílico. p<0.001= ***; p<0.01=**; p<0.05=*.

4.5. Hospitalización

El tiempo medio de hospitalización para los casos fue de 7 días y se redujo hasta los 5 días para los controles, con una p=0,044. Durante el periodo de hospitalización fallecieron 5 pacientes con EAC y ninguno del grupo control, presentando una mortalidad hospitalaria del 1,3%. Los pacientes fallecidos fueron cuatro hombres y una mujer, comprendidos en las siguientes edades: uno entre 25-30 años, dos entre 31-35 años y dos entre 36-40 años, con las siguientes características:

1. Hombre (25-30 años): Fumador, HTA, dislipemia, FEVI disminuida.
2. Mujer (31-35 años): Fumadora con FEVI disminuida.
3. Hombre (31-35 años): Fumador.
4. Hombre (36-40 años): Fumador, dislipemia, con IMC>30, consumidor de cocaína.
5. Hombre (36-40 años): FEVI disminuida.

La indicación del cateterismo fue de SCACEST para los cinco casos. Al revisar las características angiográficas, observamos que las lesiones presentaban trombo en tres pacientes y en uno de ellos la lesión coronaria se encontraba en una bifurcación. El porcentaje de oclusión basal era de >90% para todos los fallecidos y tres presentaban una oclusión total (100%) de la arteria afectada, de los cinco sólo uno presentaba enfermedad multivaso afectando al tronco común izquierdo y otros vasos y el resto la arteria afectada fue la descendente anterior. El tratamiento de elección fue percutáneo, con implantación de SM en todos. El procedimiento se clasifico como exitoso, con una oclusión final del 0% cuantificada de forma visual o por QCA.

Durante la hospitalización, a 11 pacientes se les realizó una nueva ICP. En tres ocasiones fue para la lesión tratada en el procedimiento índice y a 8 pacientes se intervino otra arteria coronaria detectada durante la ACTP basal. Los pacientes a los que se les trata la misma lesión pertenecen al género masculino, con edades comprendidas entre 36-40 años, todos con indicación primaria para cateterismo de SCA.

1. Paciente fumador, con dislipemia, HFEC, IMC>30, FEVI conservada. La lesión presentaba trombo, con estenosis basal del 90% y final 0%. Se trató un vaso con dos SFA con everolimus.
2. Paciente fumador, DM, con FEVI disminuida. Presentó una obstrucción basal 100% y final 0%. Se trató un vaso con un SFA con everolimus.
3. Paciente fumador, con dislipemia, HTA, FEVI conservada. La lesión presentaba trombo, con una estenosis basal del 100% y final del 100%. No se pudo tratar de forma percutánea el procedimiento índice.

Durante la hospitalización, se han producido 2 (0,8%) reIAM en los pacientes con EAC y ninguno en el grupo control. Los dos eran hombres, uno con edad comprendida entre 25-30 años y el otro entre 36-40 años. La indicación para el cateterismo basal fue SCACEST con una obstrucción del 100% y ambos procedimientos se clasificaron como exitosos, con un porcentaje de estenosis final de 0%, determinado visualmente o por QCA. Las características de estos pacientes son:

1. Hombre de 35-40, DM, fumador con FEVI disminuida. (33%), se implantó un SFA con everolimus
2. Hombre de 25-30, fumador, HTA, dislipemia con FEVI disminuida. (25%), presentó lesión con trombo en bifurcación y se implantó un stent convencional

Durante la hospitalización no se ha detectado ningún ACV con manifestación clínica en ninguno de los sujetos del estudio.

4.6. Diagnóstico al alta hospitalaria

En el grupo de los casos, los 251 (100%) pacientes fueron diagnosticados de cardiopatía isquémica, de forma mayoritaria como SCACEST 150 (59,4%). El resto de los valores se muestran en la tabla 3.

En el grupo control, el diagnóstico al alta más habitual fue: dolor torácico de origen no coronario en 57 (36,3%), SCA con coronarias normales conocidos por su acrónimo en inglés MINOCA en 32 (20,4%), pericarditis en 31 (19,7%), miocarditis 28 (17,8%), un paciente con ectasia, otro con endocarditis y en 7 pacientes se desconoce el diagnóstico al alta.

4.7. Factores de riesgo clásicos y EAC

Al analizar los factores de riesgo tradicionales de la patología cardiovascular, se han encontrado diferencias en las variables de tabaquismo, dislipemia e historia familiar de enfermedad coronaria (HFEC). Otros factores clásicos de riesgo cardiovascular en los que no se observa significación estadística se recogen en la tabla 10. Los valores de OR crudo para tabaquismo es de 3,21 (IC95%1,99 - 5,17), dislipemia OR 2,95 (IC95%1,90 - 4,58), HFEC OR 2,66 (IC95%1,55 - 4,53). Se ha detectado el HDL colesterol como un factor protector frente a EAC con un valor OR 0,97 (IC95%0,95 -0,99) p=0,002.

Tabla 10. Factores explicativos de la EAC.

	Odds ratio [95% Intervalo de Confianza]
	Bivariate
Edad	
18-24 años	1
25-30 años	2,89 [0,79 – 10,68]
31-35 años	4,35 [1,29 – 14,72]
36-40 años	5,14 [1,59 – 16,59]
Género	
Mujeres	1
Hombres	0,76 [0,423 – 1,37]
Diabetes mellitus	
No	1
Si	1,46 [0,59 – 3,63]
IMC >30	
No	1
Si	1,21 [0,78 – 1,86]
Hipertensión arterial	
No	1
Si	1,16 [0,70 – 1,91]
Enfermedad vascular periférica	
No	1
Si	1,89 [0,19 – 18,03]
Insuficiencia cardíaca	
No	1
Si	0,62 [0,04 – 10,05]
Accidente cerebrovascular previo	
No	1
Si	1,25 [0,11 – 13,93]
Insuficiencia renal	
No	1
Si	0,36 [0,13 – 1,01]
Fibrilación auricular	
No	1
Si	1,25 [0,11 – 13,93]
Depresión	
No	1
Si	0,69 [0,33 – 1,42]

IMC: índice de masa corporal.

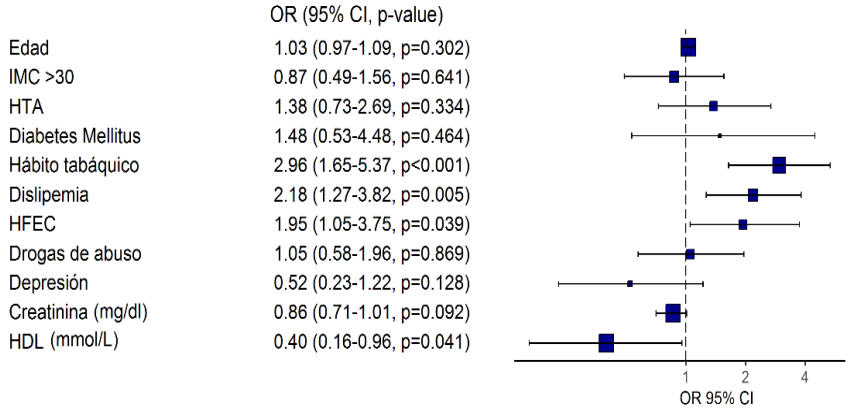
El estudio también recoge el uso de sustancias tóxicas (consumo de cocaína, cannabis, opioides y abuso de alcohol) como otro factor de riesgo, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 11). Se combinaron todos los consumos en una única variable, encontrándose unos valores de consumo de 56 (22,3%) en los casos frente a 35 (22,3%) en los controles, con un OR crudo de 1,00 (IC95%0,62 - 1,62).

Tabla 11. Relación del consumo de sustancias tóxicas con la EAC.

	Odds ratio [95% Intervalo de Confianza]
	Bivariate
Cannabis	
No	1
Si	1,64 [0,81 – 3,31]
Abuso de alcohol	
No	1
Si	0,95 [0,50 – 1,18]
Cocaína	
No	1
Si	1,19 [0,61 – 2,30]
Opioides	
No	1
Si	0,62 [0,15 – 2,51]

Se utilizó un modelo de regresión logística multivariante para los distintos factores de riesgo, identificando en el modelo las variables de hábito tabáquico, dislipemia e HFEC. Figura 8:

Figura 8. Factores explicativos EAC.



HFEC: historia familiar de enfermedad coronaria. IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial.

4.8. Factores de riesgo de nuevo diagnóstico y EAC

El estudio trató de identificar la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares de reciente descripción o no habituales como son: lipoproteína A, hiperhomocisteinemia e hipercolesterolemia familiar, hiperuricemia y también evaluar la relación de las enfermedades protrombóticas con la manifestación prematura de EAC (deficiencia de la proteína C y/o S, factor V de Leyden, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, policitemia vera, trombocitosis esencial), y cualquier otro estado protrombótico o hipercoagulante. Lamentablemente no se encontraron datos de la presencia o ausencia de estos factores de riesgo no habituales para el 95,5% de los controles ni en el 95,2% de los casos. Los pacientes que sí habían sido estudiados para algunas de esas patologías mostraron los siguientes resultados:

Paciente con EAC: 1 con proteína C reactiva, 1 con alteración lipoproteína A, 1 con hiperhomocisteinemia, 5 con hipercolesterolemia familiar, 1 con síndrome antifosfolípido, 2 con mutación gen de la protrombina (G20210A).

Pacientes sin EAC: 2 con hiperhomocisteinemia, 2 con lupus eritematoso, 1 con síndrome antifosfolípido y 1 con trombocitosis esencial.

4.9. Eventos adversos durante el seguimiento:

El seguimiento medio de los pacientes fue superior a 5 años para ambos grupos, con un alcance mínimo de 1 año y un máximo de 9 años; se perdió el seguimiento a 14 pacientes. Durante ese tiempo se detectaron los eventos adversos ocurridos, recogiendo el primero en la tabla 12, encontrándose diferencias significativas entre grupos para la variable nueva revascularización coronaria. Este evento se subdivide en los valores de: revascularización de la lesión tratada en 13 (38,2%), revascularización del vaso tratado en 12 (35,3%) y la revascularización de otro vaso en 21 (61,8%). Para el resto de los eventos no se han encontrado diferencias significativas. El evento muerte se subdivide en: no cardiaca, 2 casos y 5 controles; cardiaca 3 casos y ningún control y el motivo de la muerte era desconocido para 3 con EAC y para 1 sin EAC.

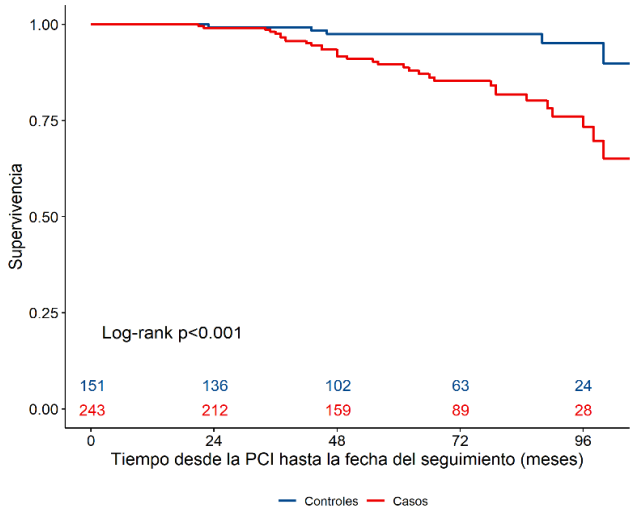
Tabla 12. Primer evento adverso en el seguimiento

	Casos (n=243)	Controles (n=151)	p-value	HR IC95%
Nueva revascularización	34 (14,0%)	6 (4,0%)	0,003	3,74 (IC95%1,57 - 8,92)
Muerte	8 (3,0%)	6 (4,0%)	0,805	0,87 (IC95%0,30 - 2,52)
IAM	8 (3,3%)	2 (1,3%)	0,227	2,52 (IC95%0,53 - 11,86)
ACV	5 (2,1%)	1 (0,7%)	0,262	3,42 (IC95%0,40 - 29,30)

ACV: accidente cerebrovascular. HR: hazard ratio. IAM: infarto agudo de miocardio. Expresado en número y porcentaje.

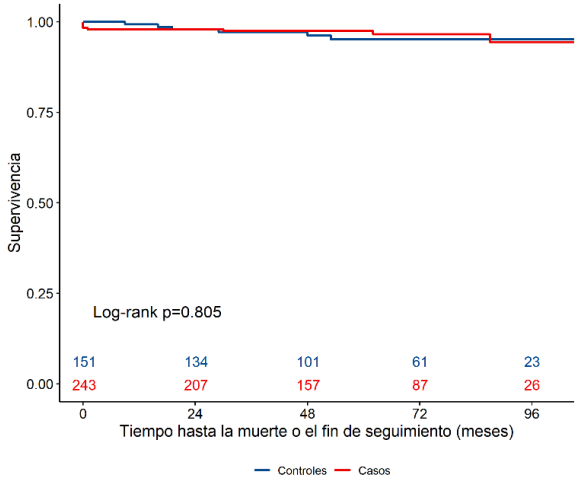
Para estudiar la evolución de los pacientes en el tiempo hasta cada uno de los eventos, se ha utilizado la prueba estadística log-rank con la representación de Kaplan Maier. Los resultados para cada uno de los eventos adversos se presentan en las figuras 9, 10, 11 y 12.

Figura 9. Tiempo hasta nueva revascularización coronaria o fin de seguimiento por grupos del estudio



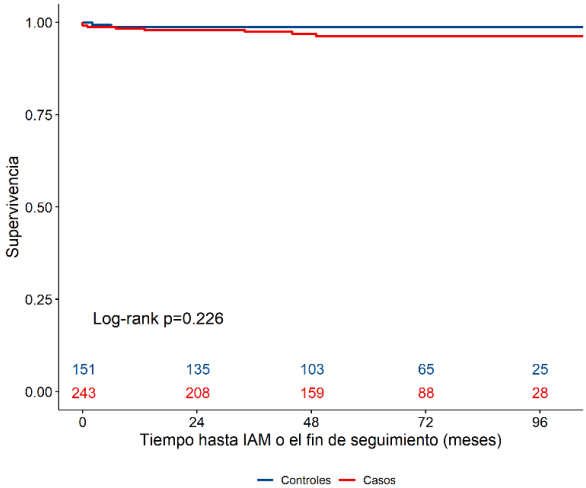
El tiempo medio hasta una nueva revascularización coronaria fue de 9,2±14,9 meses. Al estratificar por grupos observamos que para los casos fue de 7,9±11,4 meses y para los controles 16,5±28,7 meses.

Figura 10. Tiempo hasta muerte o fin de seguimiento por grupos del estudio



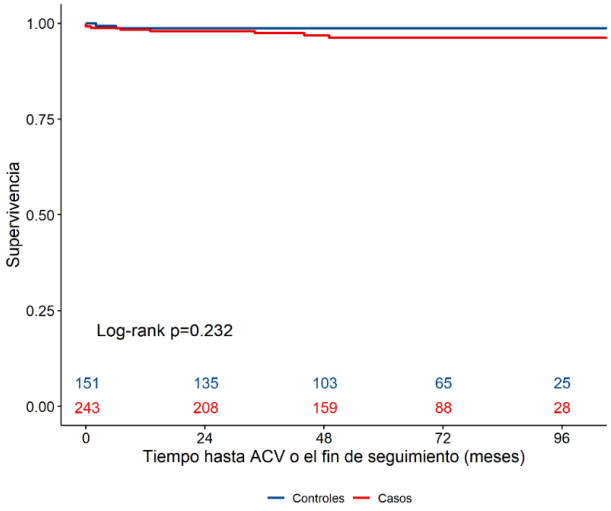
El tiempo medio hasta la muerte fue 25,3±27,7 meses, por grupo para los casos 22,5±34,3 y para los controles 29±17,9 meses. Se debe tener en cuenta que en el grupo de pacientes con EAC los fallecimientos sucedieron: 5 (62,5%) durante la hospitalización, ninguno en el primer año de seguimiento y 3 (37,5%) después del primer año. Mientras que en el grupo control los fallecimientos se distribuyen de la siguiente manera: ninguno durante la hospitalización, 1 (16,7%) al año y 5 (83,3%) tras el primer año de seguimiento.

Figura 11. Tiempo hasta Re IAM o fin de seguimiento por grupos del estudio



Para Re IAM el tiempo medio fue 16,6±19 meses, por grupo para los casos 18,5±20,6 y para los controles 4±2,8 meses.

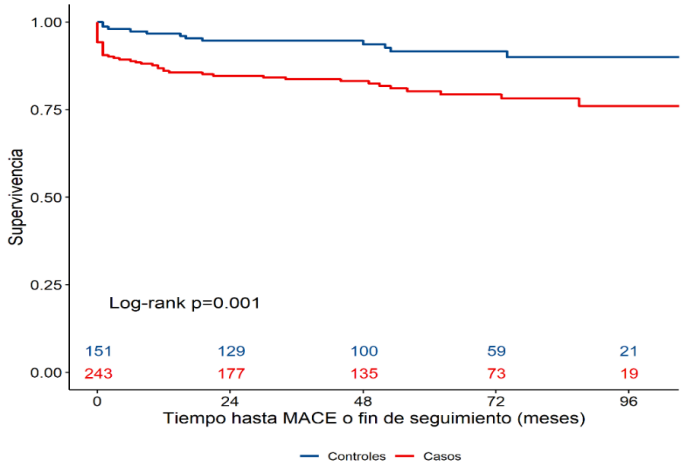
Figura 12. Tiempo hasta accidente cerebro vascular o fin de seguimiento por grupos del estudio



El tiempo medio para sufrir un ACV fue de 39,7±30,1, por grupos para los casos es 37,2±33, y para los controles 52 meses al ser un único paciente.

Se han agrupado los eventos ocurridos durante el seguimiento en una nueva variable definida por sus siglas en ingles MACE, que incluye, muerte, re-IAM, ACV y revascularización coronaria tanto percutánea como quirúrgica. Ha ocurrido en los pacientes con EAC en 47 (19,3%) ocasiones y en los pacientes sin EAC en 12 (7,9%), con una p=0,002. Se ha calculado el HR para la variable combinada con un valor de 2,71 (IC95%1,44 - 5,11), para sufrir algún MACE de los casos frente a los controles. Además, analizándose esta variable en el tiempo, permitió observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Figura 13. Tiempo hasta MACE o fin de seguimiento por grupos del estudio



4.9.1. Evento adverso asociado a los factores de riesgo

El estudio analizó la asociación entre cada uno de los eventos y los distintos factores de riesgo:

4.9.1.1. Revascularización coronaria

Para el evento de nueva revascularización coronaria, quirúrgica o percutánea, los pacientes con EAC en comparación con los pacientes sin EAC presentan un riesgo cuatro veces mayor. Se analizó la influencia de los diferentes factores de riesgo, encontrando significancia estadística para la dislipemia HR 2,88 (IC95%1,50 - 5,52) y para el porcentaje de estenosis basal HR 1,02 (IC95%1,01-1,03). No se ha realizado análisis multivariante al no tener suficientes variables para incluir en el modelo.

4.9.1.2. Muerte

Para el evento de exitus, en el seguimiento no hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EAC y los pacientes sin EAC. Se analizó la influencia de los diferentes factores de riesgo, encontrando significancia estadística para EVP, HR 11,07 (IC95%1,41 - 86,95). No se ha

realizado análisis multivariante al no tener suficientes variables para incluir en el modelo.

4.9.1.3. Reinfarto agudo de miocardio

Para el evento de reinfarto, en el seguimiento no hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EAC y los pacientes sin EAC. Se analizó la influencia de los diferentes factores de riesgo, sin encontrar significancia estadística para ninguno de ellos.

4.9.1.4. Accidente cerebrovascular

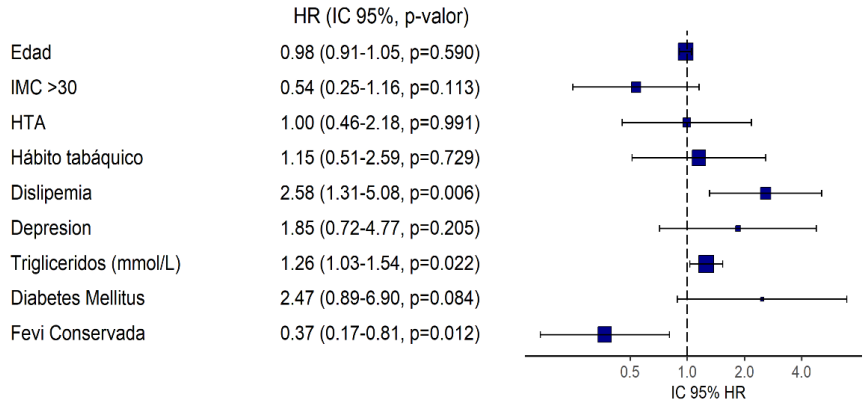
Para el evento de ACV, en el seguimiento no hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EAC y los pacientes sin EAC. Se analizó la influencia de los diferentes factores de riesgo, sin encontrar significancia estadística para ninguno de ellos.

4.9.1.5. MACE

Para el evento MACE, los pacientes con EAC presentan un riesgo cuatro veces mayor que los pacientes del grupo control. Se analizó la influencia de los diferentes factores de riesgo, encontrando significancia estadística para dislipemia HR 2,16 (IC95%1,29 - 3,62), DM 2,30 (IC95%1,04 - 5,06) y porcentaje de estenosis basal HR 1,01 (IC95%1,00 - 1,02). El estudio analizó la asociación entre la variable combinada de los eventos y los distintos factores de riesgo mediante análisis multivariante, obteniendo los datos reflejados en la figura 14:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 14. Factores explicativos de MACE durante el seguimiento



FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal

También, se analizó la asociación entre la variable combinada de los eventos y los distintos tratamientos recibidos durante el procedimiento índice, encontrándose para 38 (64,4%) pacientes que se trataron con stent. De los pacientes remitidos a baipás coronario, 4 (6,8%) presentaron un evento. A los pacientes por los que se decidió tratamiento farmacológico no intracoronario, 8 (13,6%) eventos. Ninguno de los pacientes tratados únicamente con trombectomía presentó eventos en el seguimiento.

4.9.2. Eventos Adversos recurrentes en el seguimiento:

Para poder analizar los eventos acumulados que se suceden a lo largo de todo el seguimiento, se ha utilizado la prueba estadística de Andersen and Gill, considerando que los sujetos puedan experimentar varios eventos durante el periodo de seguimiento, se hace necesaria la aplicación de una metodología diferente de la empleada en el modelo de supervivencia estándar. En la tabla 13, se presentan las tasas de riesgo asociada a toda una serie de variables y sus respectivos IC.

Tabla 13. Riesgo de padecer varios eventos durante el seguimiento

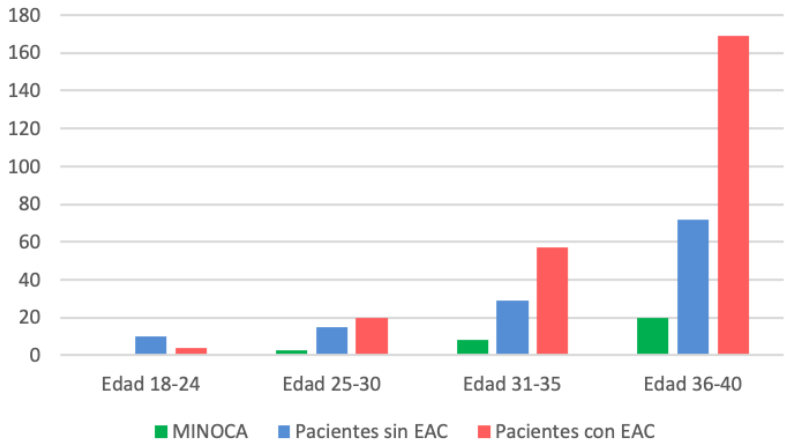
	HR [95% Intervalo de Confianza]	p-valor
Casos Vs Controles	2,58 [1,14 – 5,88]	0,023
Edad	0,98 [0,92 – 1,04]	0,490
IMC>30	0,72 [0,38 – 1,38]	0,326
Hipertensión arterial	1,12 [0,57 – 2,18]	0,746
Tabaquismo	0, 85 [0,41 – 1,76]	0,660
Diabetes mellitus	2,03 [1,00 – 4,16]	0,050
Triglicéridos	1,00 [1,00 – 1,00]	0,019
FEVI conservada	0,51 [0,26 – 1,01]	0,054
Dislipidemia	1,98 [1,11 – 3,54]	0,021
Depresión	1,74 [0,71 – 4,29]	0,22

HFEC: historia familiar de enfermedad coronaria. IMC: índice de masa corporal.

4.10. Pacientes minoca

Dentro de los pacientes del grupo control, encontramos que 32 (20,4%) de los sujetos son diagnosticados al alta de MINOCA. Se ha querido estudiar con mayor profundidad a estos pacientes al tratarse de un subgrupo con unas características diferentes a los sujetos de su mismo grupo. La división por cuartiles para la edad de estos pacientes se muestra en la figura 15:

Figura 15. Distribución por edades de los sujetos MINOCA



Se han observado cada una de las características basales por separado entre los tres grupos, reflejados en la tabla14:

Tabla 14. Características basales de MINOCA, EAC y controles

Variables	Casos (n=251)	MINOCA (n=32)	Controles (n=126)	p-value
Género femenino	28 (11,2%)	7 (21,9%)	17 (13,5%)	0,223
Obesidad (IMC>30)	82 (32,7%)	10 (31,2%)	35 (27,8%)	0,611
Hipertensión arterial	54 (21,5%)	5 (15,6%)	25 (19,8%)	0,711
Diabetes Mellitus	16 (6,4%)	1 (3,1%)	6 (4,8%)	0,811
Tabaquismo	214 (85,3%)	24 (75,0%)	78 (61,9%)	<0,001
Dislipemia	124 (49,4%)	11 (34,4%)	28 (22,2%)	<0,001
Historia familiar de EAC	73 (29,1%)	7 (21,9%)	15 (11,9%)	0,001
Drogas de abuso	56 (22,3%)	9 (28,1%)	26 (20,6%)	0,660
Cannabis	30 (12,0%)	4 (12,5%)	8 (6,3%)	0,214
Opioides	4 (1,6%)	1 (3,1%)	3 (2,4%)	0,775
Alcohol	26 (10,4%)	5 (15,6%)	12 (9,5%)	0,600
Cocaína	28 (11,2%)	5 (15,6%)	10 (7,9%)	0,387
Enfermedad vascular periférica	3 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,784
Insuficiencia cardiaca congestiva	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,804
Accidente cerebrovascular previo	2 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,879
Fibrilación Auricular	2 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,879
Insuficiencia Renal	6 (2,4%)	1 (3,1%)	9 (7,1%)	0,080
Depresión	17 (6,8%)	5 (15,6%)	11 (8,7%)	0,170

IMC: índice de masa corporal. Expresado en número y porcentaje.

En relación con las variables cuantitativas, observamos que no existen diferencias significativas entre los pacientes con EAC con los MINOCA, ni de los pacientes sin EAC con los MINOCA. Las diferencias se encuentran entre los casos frente a los controles. Se pueden encontrar los valores en la tabla 15:

Tabla 15. Parámetros bioquímicos y FEVI de MINOCA, EAC y controles

Variables	**Casos (n=251)**	**MINOCA (n=32)**	**Controles (n=126)**	**p-value**
Colesterol Total (mg/dl)	202±55,3	191±35,4	179±51,1	0,001
Colesterol-LDL (mg/dl)	132±51,4	118±32,6	110±32,2	0,001
Colesterol-HDL (mg/dl)	38±10,4	39±10,2	43±12,3	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	161±109,7	182±91,0	138±83,0	0,053
Creatinina (mg/dl)	1,05±1,1	0,92±0,2	1,54±2,4	0,020
Glucosa(mg/dl)	107±41,3	101±23,5	102±45,9	0,503
FEVI (%)	54±9	58±8	56±10	0,060
Noches hospitalización	7,6±7,7	7,3±6,6	5,1±8,5	0,039

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Expresado en media ± desviación estándar.

A su llegada al hospital, de los síntomas que describieron los pacientes durante la anamnesis, el dolor torácico fue el más frecuente, pues se presentó en más del 240 (95,6%) de los pacientes con EAC, en los pacientes MINOCA 31 (96,9%) y en 99 (79,8%) de los controles (p<0,000). La disnea, como equivalente anginoso, se describió en 17 (6,8%) de los pacientes con EAC, en 3 (9,4%) de los pacientes MINOCA y en 12 (9,7%) de los controles, sin encontrar diferencias significativas entre grupos. Un total de 16 (3,9%) pacientes sufrieron un síncope vasovagal durante o previo a la admisión, de los cuales 12 (4,8%) de ellos presentaron EAC, 1 (3,1%) de los sujetos MINOCA y 3 (2,4%) de los pacientes con arterias coronarias normales o sin lesión significativa.

Las indicaciones del cateterismo coronario se recogen en la tabla 3, en la que se muestra que el SCACEST es el más habitual en esta población, encontrándose en la mitad de los casos y en un cuarto de los controles. Las indicaciones del cateterismo se han categorizado en enfermedad estable y aguda, identificándose esta última como la más habitual en el grupo de casos y en el grupo MINOCA, frente al grupo control. Al examinar la modalidad de la angioplastia observamos que 189 (78,8%) se codifican como ACTP primaria o urgente para los pacientes MINOCA 11 (73,3%) casos frente a un 41

(61,2%) de los controles, siendo la mayoritaria para este grupo la modalidad de ACTP electiva o programada con (55,3%) y para los pacientes con EAC desciende hasta 46 (19,2%).

Tabla 16. Indicación de la coronariografía para los MINOCA, EAC y controles

Indicación Coronariografía	Casos (n=251)	MINOCA (n=32)	Controles (n=126)	p-value
Síndrome Coronario Agudo	232 (92,4%)	31 (96,9%)	68 (54,0%)	<0,001
SCASEST	82 (35,3%)	24 (77,4%)	30 (44,1%)	
SCASET troponina elevada	62 (75,6%)	18 (75,0%)	22 (17,5%)	
SCASET troponina normal	20 (24,4%)	6 (25,0%)	8 (6,3%)	
SCACEST	150 (64,7%)	7(22,6%)	38 (55,9%)	
Angina estable o dolor atípico	17 (6,8%)	1 (3,1%)	47 (37,3%)	
Asintomático con prueba de detección de isquemia positiva	2 (0,8%)	0 (0,0%)	11 (8,7%)	

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Expresado en número y porcentaje.

El tratamiento farmacológico en la admisión y al alta hospitalaria se ha recogido en las siguientes tablas 17 y 18.

Tabla 17. Tratamiento farmacológico al ingreso MINOCA, EAC y controles

Fármacos	Admisión hospitalaria			
	Casos (n=251)	MINOCA (n=32)	Controles (n=126)	p-value
Inhibidores P2Y12	5 (2,0%)	2 (6,2%)	0 (0,0%)	0,048
AAS	9 (3,6%)	2 (6,2%)	6 (4,9%)	0,714
Anticoagulantes orales	6 (2,0%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)	0,671
Betabloqueantes	11 (4,4%)	1 (3,1%)	6 (4,9%)	0,908
IECAs	9 (3,6%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)	0,480
ARA II	7 (2,8%)	0 (0,0%)	5 (4,1%)	0,465
Bloqueantes canales de Calcio	4 (1,6%)	1 (3,1%)	2 (1,6%)	0,825
Estatinas	19 (7,6%)	2 (6,2%)	5 (4,1%)	0,423
Diuréticos	5 (2,0%)	0 (0,0%)	4 (3,3%)	0,501
Antidiabéticos orales	3 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,390
Antiarrítmicos	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,794

AAS: Ácido Acetil Salicílico. ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II. iP2Y12: Inhibidores de los receptores P2Y12 (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor). Expresado en número y porcentaje.

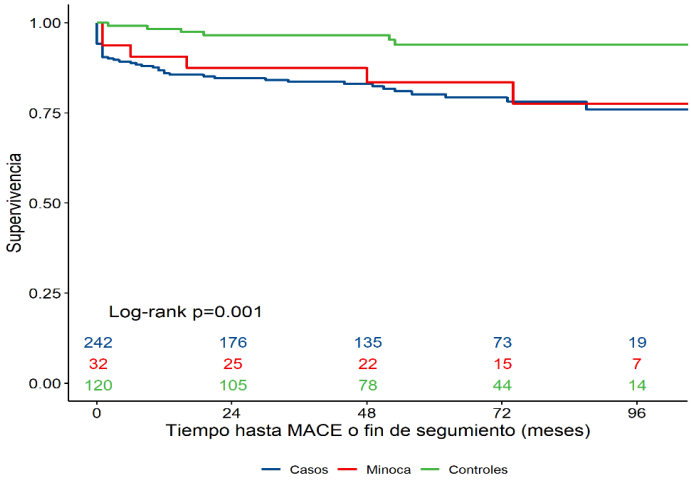
Tabla 18. Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria para MINOCA, EAC y controles

Fármacos	Alta hospitalaria			
	Casos (n=251)	**MINOCA (n=32)**	**Controles (n=126)**	**p-value**
Inhibidores P2Y12	230 (94,7%)	13 (41,9%)	16 (13,6%)	<0,001
AAS	244 (100%)	25 (80,6%)	36 (30,3%)	<0,001
Anticoagulantes orales	9 (3,8%)	0 (0,0%)	4 (3,4%)	0,334
Betabloqueantes	201 (84,8%)	11 (35,5%)	23 (19,5%)	<0,001
IECAs	117 (49,4%)	1 (3,2%)	12 (10,2%)	<0,001
ARA II	10 (4,2%)	0 (0,0%)	10 (8,5%)	0,051
Bloqueantes canales de Calcio	13 (5,5%)	10 (32,3%)	9 (7,6%)	<0,001
Estatinas	221 (92,5%)	17 (54,8%)	18 (15,4%)	<0,001
Diuréticos	17 (7,2%)	0 (0,0%)	8 (6,8%)	0,120
Antidiabéticos orales	3 (1,3%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	0,201
Antiarrítmicos	5 (2,1%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)	0,491

AAS: Ácido Acetil Salicílico. ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II. iP2Y12: Inhibidores de los receptores P2Y12 (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor). Expresado en número y porcentaje.

Al comparar los eventos ocurridos en el grupo de pacientes MINOCA frente a los controles, se ha obtenido un HR 4,13 (IC95%1,22 - 13,89). Se ha realiza una representación de Kaplan Maier para observar la evolución en el tiempo de estos acontecimientos adversos en la figura 16.

Figura 16. Tiempo hasta MACE o fin de seguimiento de los pacientes MINOCA, EAC y controles



4.11. Técnicas de aprendizaje automático para predecir MACE

Para realizar este análisis se reajustó la base de datos y se eliminaron las variables que pudiesen introducir confusión en los algoritmos. Los datos se dividieron en dos conjuntos, siguiendo los procedimientos habituales de las metodologías de aprendizaje automático (AA), el conjunto de entrenamiento (75%) y de evaluación (25%). La variable MACE se utilizó como variable resultado. Sobre la base de los datos de entrada y la etiqueta de salida, se entrenaron y probaron varias tecnologías de clasificación. Concretamente, se trató de identificar el mejor rendimiento de seis clasificadores supervisados de AA, incluyendo: *Support Vector Machine* (52), *Random Forest* (53), *Naive Bayes* (54), *Multi-layer Perceptron*, *Linear Discriminant Analysis* y se compararon con la regresión logística (RL) usando las regularización en los coeficientes de regresión lasso (L1) y la regression de arista (L2) (55).

Las métricas de rendimiento para evaluar los algoritmos de aprendizaje incluyen sensibilidad, especificidad, exactitud y precisión. También se proporciona la curva de las características operativas del receptor (ROC) y el área bajo la curva (AUC). Además, se han utilizado las curvas *precision-recall plot* (PR) y el AUC al ser más informativas en problemas de decisiones binarias con conjunto de datos desbalanceados (56). Se ha utilizado la prueba DeLong para comparar las curvas de los distintos clasificadores, que proporciona valores p e intervalos de confianza de los clasificadores (57).

Todas estas medidas se calcularon con R 3.6.2 utilizando paquetes epiR (58), pROC (59) y PPROC (60).

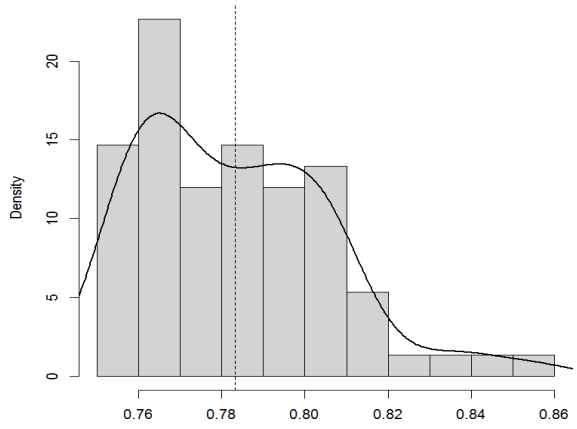
Todos los clasificadores eran modelos binarios para cada entrada en el conjunto de datos, con un valor cero en los sujetos que no han presentado un MACE y de uno para MACE. El rendimiento se evaluó mediante un procedimiento de validación cruzada de *K-fold* (K=10) para reducir el sobreajuste del modelo mediante el subconjunto de los datos disponibles en grupos k para el análisis independiente. Estos códigos fueron escritos en Python 3.7 usando bibliotecas *scikit-learn,* ajustándose los modelos con las métricas habituales.

Una vez que los clasificadores fueron entrenados usando la parte correspondiente al entrenamiento, se emplearon los datos reservados para la prueba y así medir la precisión de cada clasificador para predecir la aparición de MACE. La predicción de MACE se utilizó como una puntuación con una curva ROC y el AUC calculada para cada clasificador y las curvas PR y el AUC.

Modelos para la predicción MACE en el seguimiento a largo plazo

Para evaluar el rendimiento de los métodos de extracción de características propuestos, dividimos aleatoriamente en 0,75 en entrenamiento y 0,25 en sujetos para prueba y validación, seleccionamos 123 muestras de pacientes para probar la base de datos, excluyendo a los 369 registros utilizados en el conjunto de entrenamiento. Empleamos métricas de la curva ROC y el AUC para evaluar los modelos aprendidos y los modelos de línea de base, así como curva PR y el AUC. La figura 17 muestra los valores de AUC con IC del 95% por repetición, usando *bootstrapping* para el proceso de aprendizaje y la posibilidad de poder seleccionar el más repetido.

Figura 17. Área bajo la curva con la repetición, usando *bootstrapping* con el clasificador de *Random Forest*



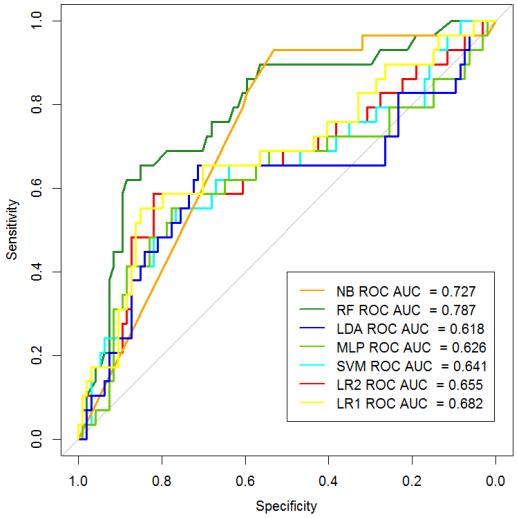
Una vez seleccionado el más repetido, calculamos las estadísticas de rendimiento, mencionadas anteriormente, para cada método. Los cuatro modelos han mostrado buenos rendimientos y se recogen en la tabla 19. Las estadísticas de resumen de AUC del conjunto de datos se muestran en la Figura 18. *Random Forest* logró el mejor rendimiento con un valor de AUC 0,79, con un valor de sensibilidad del 69%, un valor de especificidad del 70%, una precisión de 0,70 y una precisión de 0,42, y un valor p de 0,021 obtenido en comparación con RL (L2) utilizando la prueba DeLong. La figura 19 recoge las curvas PR-AUC para los modelos evaluados con un mejor resultado para *Random Forest* con un AUC de 0,52.

Tabla 19. Estadísticas de rendimiento de las diferentes técnicas de análisis automático versus regresión logística L2.

CLS	AUC (95% IC)	p value	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	Exactitud (95% IC)	Precisión (95% IC)
LR2	0.66 (0.53-0.78)	---	0.59 (0.39-0.76)	0.79 (0.69-0.86)	0.74 (0.65-0.81)	0.46 (0.29-0.63)
NB	0.73 (0.64-0.81)	0.193	0.97 (0.82-0.99)	0.03 (0.01-0.09)	0.25 (0.18-0.34)	0.23 (0.16-0.32)
LDA	0.62 (0.48-0.75)	0.167	0.55 (0.36-0.74)	0.74 (0.64-0.83)	0.70 (0.61-0.78)	0.40 (0.25-0.57)
RF	0.79 (0.69-0.88)	0.021	0.69 (0.49-0.85)	0.70 (0.60-0.79)	0.70 (0.61-0.78)	0.42 (0.28-0.57)
MLP	0.63 (0.49-0.76)	0.143	0.48 (0.29-0.67)	0.82 (0.73-0.89)	0.74 (0.65-0.81)	0.45 (0.27-0.64)
SVM	0.64 (0.51-0.77)	0.689	0.38 (0.21-0.58)	0.85 (0.76-0.92)	0.74 (0.65-0.81)	0.44 (0.24-0.65)
LR1	0.68 (0.56-0.80)	0.009	0.59 (0.39-0.76)	0.80 (0.70-0.87)	0.74 (0.66-0.82)	0.47 (0.30-0.64)

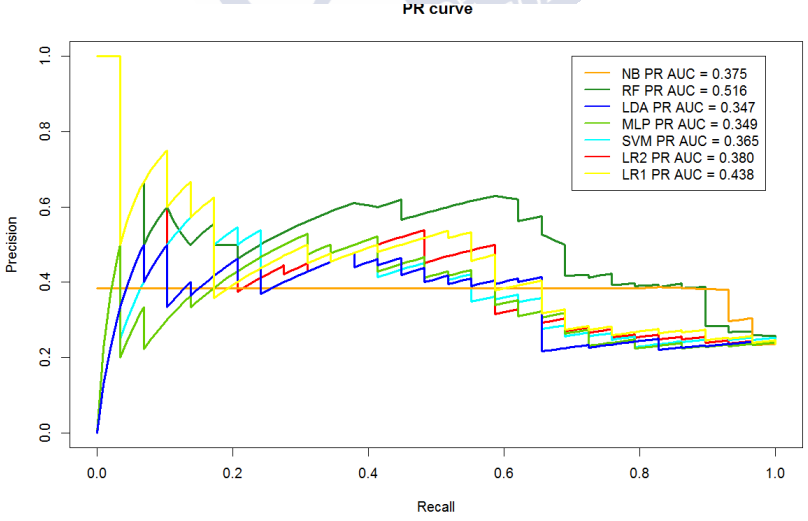
AUC: área bajo la curva. CLAS: clasificador. IC: intervalo de confianza. *LDA: linear discriminant analysis. MLP: multi-layer perceptron. NB: naive bayes. RF: random forest.* RL: regresión logística. *SVM: support vector machine.*

Figura 18. Áreas bajo la curva ROC para todas las técnicas de análisis para detectar MACE.



AUC: área bajo la curva. *LDA: linear discriminant analysis. MLP: multi-layer perceptron. NB: naive bayes. RF: random forest.* RL: regresión logística. *SVM: support vector machine.*

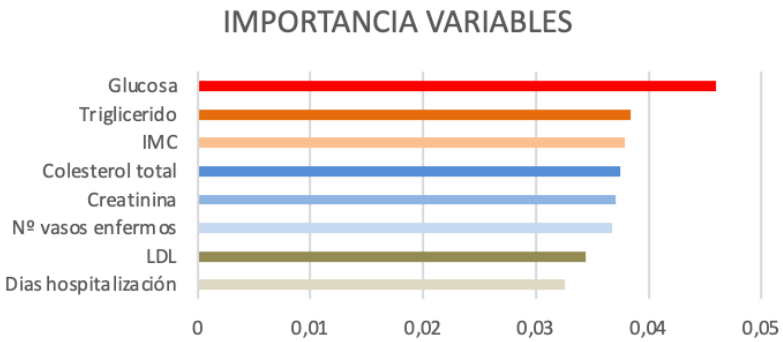
Figura 19: Áreas bajo la curva PR para todas las técnicas de análisis para detectar MACE



AUC: área bajo la curva. *LDA: linear discriminant analysis. MLP: multi-layer perceptron. NB: naive bayes. RF: random forest.* RL: regresión logística. *SVM: support vector machine.*

Una vez que identificamos a RF como el clasificador que proporciona los mejores resultados para este conjunto de datos, dicho clasificador se empleó para identificar el conjunto de variables más importantes del conjunto de datos relacionados con la predicción MACE que se recogen en la figura 20.

Figura 20: Relevancia de las ocho variables clínicas más importantes extraídas del clasificador *Random Forest*



IMC: índice de masa corporal. LDL: lipoproteínas de baja densidad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5. Discusión

La EAC con estenosis angiográficamente significativa en la población joven se asocia a una baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. En nuestro estudio, de los factores de riesgo cardiovascular clásicos sólo tres presentan significación estadística. No obstante, estos provocan un alto impacto en la manifestación prematura de la enfermedad. Los pacientes del subgrupo MINOCA muestran un pronóstico similar al de los pacientes con EAC significativa tratados con stents, cirugía o farmacológicamente. El pronóstico a largo plazo en pacientes con EAC significativa es más sombrío, con un alto porcentaje de nuevas revascularizaciones, sin embargo, la mortalidad a largo plazo es peor para el grupo de paciente sin EAC angiográficamente significativa. Los hallazgos del estudio indican que se podría disminuir la presentación prematura de la EAC reduciendo los niveles de colesterol de forma temprana y actuando sobre el hábito tabáquico en los jóvenes. Además, la prevención secundaria centrada en disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos ayudaría a reducir o retrasar la incidencia de MACE en el tiempo.

5.1. Método y características de la muestra.

5.1.1. Método

El diseño elegido ha sido un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, dada la baja incidencia de la EAC sintomática en pacientes jóvenes (≤40 años). Se considera una de las técnicas más convenientes para poder

estudiar el impacto de los diferentes factores de riesgo en esta patología (61). Esta baja incidencia acarrea que los estudios publicados presenten tamaños de la muestra pequeños. No obstante, en este trabajo, aunque se trate de un estudio unicéntrico, se ha conseguido un tamaño de la muestra elevado, comparable a estudios multicéntricos.

Se ha utilizado la coronariografía como diagnóstico diferencial para definir a los grupos del estudio, siendo técnica *gold standard* en la práctica clínica para la EAC. Se han seleccionado a los pacientes que presentasen síntomas sugestivos de EAC, tanto en contexto agudo como estable, y se han descartado aquellos que se sometían a una coronariografía por otras patologías no isquémicas. De este modo, conseguimos abarcar todo el espectro de la manifestación de EAC precoz, superando una limitación de la mayoría de los estudios que sólo se centran en el contexto agudo de la enfermedad, restringiendo así el conocimiento generado. También se han excluidos aquellos pacientes que ya habían presentado previamente EAC, al no poder ser clasificados como controles en el momento de la coronariografía. Por todo ello, se ha obtenido una homogeneidad de la muestra, no observada en la bibliografía revisada (62–64).

Un punto a favor de este estudio es el grupo control, pues se trata de sujetos del mismo rango de edad, misma sospecha clínica para la indicación de cateterismo diagnóstico y en la misma línea temporal. Se clasifican como controles al descartarse EAC durante la coronariografía (técnica *gold standard* para el diagnóstico de EAC) y no haber presentado EAC previa. Sin embargo, estos pacientes sometidos a una coronariografía sin presentar EAC pueden mostrar una prevalencia de factores de riesgo mayor que la población de jóvenes general, por lo que quizás algunos de nuestros resultados podrían estar infraestimados.

Por otra parte, se ha definido EAC cuando la obstrucción es clínicamente significativa y requiere algún tipo de tratamiento, intervencionista o farmacológico. Por el contrario, en otros estudios la enfermedad se establece con un grado de estenosis menor, de manera que muchas de estas lesiones no requieren ninguna intervención, y pueden no presentar síntomas sugestivos de isquemia a lo largo de toda su vida (65,66). Desde nuestro punto de vista, al clasificar de esta manera la EAC, se pueden llegar a sobreestimar factores de riesgo que no son determinantes para la presentación sintomática de la EAC prematura.

Otra de las características esenciales en el estudio es la definición de joven. Se ha utilizado el punto de corte de los 40 años, ya que aumenta de forma significativa a partir de esa edad (50) y, al ser el objetivo del estudio la manifestación temprana, un mayor rango de edad diluiría los desencadenantes precoces de la enfermedad, sobreestimando factores de riesgo de

la EAC que sí son relevantes en edades más avanzadas. En relación con la edad, existe una gran divergencia entre los trabajos revisados (67–69), lo que dificulta la comparación entre estudios y la toma de decisiones para aplicar políticas de prevención, tanto primaria como secundaria, que deberían implementarse en este grupo de pacientes.

La pérdida de información es uno de los mayores retos cuando nos embarcamos en un estudio retrospectivo. En nuestro trabajo se trata de casos incidentes y las variables se han obtenido del programa de gestión del Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, cumplimentándose en el momento del caso particular y minimizando así la pérdida o error en la recogida de los datos.

5.1.2. Características de la muestra

Se ha descrito una baja prevalencia de la EAC en nuestra población, de manera que, de los 19.352 cateterismos realizados en el centro en el periodo estudiado, el 2,1% fue a pacientes ≤40 años que cumplían con los criterios del estudio. En comparación con este trabajo, el estudio de Jayesh Prajapati et al. ha descrito una prevalencia del 12%-16% en población hindú (36), lo que supone una diferencia de más de diez puntos. Si bien la mayoría de los estudios no llegan a esas cifras (38,70), sí se encuentra una mayor prevalencia en población asiática (31).

En población española, los estudios de Eva Andrés et al., que encontraron una prevalencia del 5,6% en pacientes <46 años con IAM en la provincia de Aragón (62). El estudio multicéntrico PRIAMHO II, que comparó pacientes de <45 versus ≥45 años en el contexto del SCA, observó una prevalencia de un 7% (37). Sin embargo, un estudio en tres hospitales españoles en el contexto del SCACEST, en pacientes ≤35 años, halló una prevalencia de 1,6% (71). La diferencia en el corte de edad con respecto a estos estudios, hasta 45 años, podría explicar en parte esta discrepancia en comparación con nuestra población, ya que a partir de los 40 años se incrementa de forma significativa el número de pacientes que presentan EAC. El último de los trabajos se aproxima más a la prevalencia observada en nuestra investigación, aunque debe tener en cuenta su rango de edad, hasta los 35 años, y en nuestro estudio a partir de esa edad se presenta el mayor porcentaje de pacientes. La definición de enfermedad en estos estudios también puede influir en las divergencias encontradas, aumentando el número de pacientes en población española.

Las diferencias por área geográfica podrían explicarse por dos motivos fundamentalmente. Por un lado, los diferentes perfiles genéticos de sus

habitantes, para lo cual tomamos como referencia el estudio de Kan et al. En dicho trabajo se hace una asociación entre polimorfismos del codón 72 (rs1042522) y la EAC prematura en una población de sudafricanos de ascendencia india, comparándolos con dos poblaciones, una de indios y otra de sudafricanos de raza negra. Se reveló que la distribución del genotipo difirió significativamente entre los pacientes con EAC y los controles indios (72). Otros estudios, si bien no comparan diferentes poblaciones, ponen en contexto expresiones genéticas de pacientes jóvenes con EAC en países concretos como: México, Turquía, Hungría y China (73–76). La segunda razón puede deberse a los hábitos de vida y la dieta en esas regiones. En los países que presentan dietas bajas en grasas, como la dieta Mediterránea o dieta Atlántica, parece tener una menor incidencia la aparición temprana de la EAC (77,78), mientras que países con elevados consumos de comida ultra procesada, padecen mayores incidencias de cardiopatía isquémica (79,80). Ahora bien, debemos tener en cuenta que el impacto geográfico de la dieta podría verse reducido, ya que en las últimas décadas la globalización ha estandarizado el consumo de comidas ultra procesadas en todo el mundo (81).

En general, la incidencia de EAC en este grupo de edad (≤40 años) es baja, independientemente del área geográfica en la que se estudia, ya que se trata de una enfermedad de perfil crónico en la que de forma habitual el paso del tiempo es determinante para su manifestación clínica, incrementándose el grado de aterogénesis. De hecho, en este estudio se ha observado una relación lineal de la EAC con la edad, poniendo de manifiesto lo decisivo del paso del tiempo para propiciar su expresión clínica.

En relación con el género, el estudio encontró un porcentaje de mujeres bajo en ambos grupos, siendo el género masculino el más afectado por la presentación precoz de la EAC, de manera similar a lo reportado por otros autores tanto en España (37,62) como en otros países (32,38). Estudios en los que se amplía la definición de joven hasta 45 o 55 años muestran una incidencia de mujeres mayor que en nuestra población, pero se debe tener en consideración que estos trabajos se pueden ver sesgados por la pérdida de la protección estrogénica, a la hora de determinar los desencadenantes prematuros para la EAC en las mujeres (51). Cabe destacar que diferentes investigaciones alertan del aumento de la incidencia de esta enfermedad en las mujeres, debido entre otras razones, a los hábitos de vida poco saludables adquiridos en las últimas décadas (82,83). Además, llama la atención una mayor mortalidad en las mujeres jóvenes con EAC significativa en comparación con los hombres (70,82). Esto puede deberse a que en el contexto del SCA se demora la búsqueda de atención médica y, por tanto, la reperfusión coronaria se retrasa, complicando su pronóstico (84). No obstante, este trabajo no ha encontrado esta tendencia.

Al analizar la manifestación clínica de la enfermedad, la sintomatología más habitual es el dolor de pecho de perfil anginoso en más del 90% de las ocasiones para los pacientes con EAC, frente a los controles, en los que la sintomatología es más difusa, encontrado significancia estadística para esta diferencia. Estudios similares encuentran la angina de pecho como el síntoma más habitual en admisión entre los jóvenes (66,69,85). Si el dolor de pecho es la presentación más frecuente en esta población, parece razonable que ante la sospecha de EAC en un paciente joven, se realice, lo antes posible, un electrocardiograma y una determinación de marcadores de daño miocárdico (86), junto con una evaluación clínica, para proporcionar un diagnóstico precoz y reducir los tiempos de reperfusión, minimizando así el impacto que la isquemia pueda producir en el miocardio.

Ante la posibilidad de EAC, la indicación del cateterismo fue por sospecha de SCA en más del 90% de los casos frente a un 61% en los controles, siendo en este grupo la indicación para descartar isquemia la más habitual. Dentro del contexto agudo, el SCACEST es el que presenta una mayor casuística 150 (64,7%), lo que implica una atención urgente, preferentemente con revascularización coronaria en el menor tiempo posible. Los datos encontrados se ajustan a la prevalencia descrita en la literatura, en la que la manifestación habitual es en el contexto agudo de la enfermedad (87,88). Llama la atención un estudio en Malasia en el que la presentación más habitual fue SCASEST (89). Los pacientes jóvenes con EAC, habitualmente, no llegan a manifestar síntomas clásicos como la angina de esfuerzo típica o la disnea de perfil anginoso (frecuentes en población de mayor edad). No obstante, en este estudio encontramos un 15,9% de pacientes derivados a cateterismo por angina de esfuerzo o dolor atípico, en mayor proporción que otros trabajos (16). Cabe señalar que, en este estudio, los pacientes remitidos a coronariografía por pruebas de detección de isquemia no invasivas positivas (ergometría, ecocardiografía, tomografía computarizada del árbol coronario, etc.) fueron 13 en total, de los cuales 11 presentaron arterias coronarias normales o con estenosis no significativa, y sólo 2 presentaron EAC. Aunque el número es muy pequeño para poder obtener conclusiones, quizá estas pruebas tengan un menor valor pronóstico en este grupo de edad.

5.2. Riesgo de EAC asociado al consumo de tabaco

La EAC en jóvenes es el producto de múltiples factores de riesgo, modificables y no modificables, que interaccionan entre sí. El consumo de tabaco fue el primer factor de riesgo identificado por el estudio Framingham en la década de los 50 para la enfermedad cardiovascular para población de 35 a

75 años (90). En 1998, el grupo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) demostró el efecto directo del tabaquismo en el desarrollo de la ateroesclerosis, en las arterias carótidas, en una serie de más de 10.000 pacientes (91).

Los mecanismos por los que el tabaco influye en la manifestación de la EAC son variados. Está asociado con un aumento de factores proinflamatorios como la proteína C reactiva (92). Se activa el sistema nervioso simpático, produciendo un aumento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, lo cual puede producir vasoconstricción coronaria junto con un aumento de la reactividad plaquetaria (93,94). Además, debido a la unión más ávida del monóxido de carbono con la hemoglobina, se reduce el transporte de oxígeno en la sangre, provocando una disminución de la concentración disponible para el miocardio (94,95). También causa daño en la pared vascular, modificando la función vasodilatadora del endotelio. Además, se asocia con la oxidación de las lipoproteínas que tienen capacidad proaterogénica (92,95,96).

De acuerdo con el metaanálisis de Allan Hackshaw et al., la cantidad de tabaco necesaria para aumentar el riesgo coronario es baja. En personas que fuman de uno a cinco cigarrillos, el riesgo de padecer un evento cardiovascular asciende un 40-50%, aumentado éste con el número de cigarrillos consumidos, aunque no de forma lineal como en otras patologías como el cáncer de pulmón (97). Un factor relevante en este estudio es el tiempo de exposición, aunque existe controversia en este sentido (98). Si consideramos que el consumo de tabaco en los jóvenes promueve la trombosis aguda al erosionar las placas ateroscleróticas de cualquier grado (angiográficamente significativas o no) y desencadenar un fenómeno que empieza por la erosión de la superficie de la placa lipídica, a su ruptura/fisura con exposición del material lipídico a la circulación coronaria y subsecuente trombosis, como mecanismo principal para la obstrucción del vaso epicárdico, la duración no debería tener un impacto en el riesgo. Si, por el contrario, defendemos que el hábito tabáquico acelera el desarrollo de la ateroesclerosis, el tiempo de exposición sí sería un factor a tener en cuenta. En este estudio entendemos que el tiempo de consumo ha sido limitado, dado el carácter joven de la población, pero aun así, se ha encontrado un impacto tanto en formación de placa ateroesclerótica como en casos con trombosis coronaria. El tabaquismo puede desencadenar aterogénesis y EAC crónica por daño endotelial sostenido en los fumadores crónicos. Esto apunta a que el tiempo de exposición a este factor no es esencial para la manifestación prematura de la EAC por cualquiera de las dos vías sugeridas.

Este estudio presentó diferencias significativas entre ambos grupos para el consumo de tabaco, de manera que un 85% de los pacientes que manifestó EAC eran fumadores, frente al 66% en el grupo control. Cabe destacar

que el número de fumadores en pacientes con EAC es de los más elevados con respecto a la bibliografía revisada. En Europa, un estudio llevado a cabo en Alemania mostró un 72% de fumadores en pacientes ≤40 años (99), así como en Italia otra investigación reveló un 75% de fumadores ≤45 años (64). En la India, encontramos dos estudios con amplias diferencias: el primero, en pacientes ≤45 años, reportó una incidencia del 37,6% (29), mientras que el India-AMIYA, en el norte del país, presentó un 78,5% (100). En Estados Unidos, un trabajo multicéntrico expuso un 51,1% de fumadores (101). Fuera de España, el estudio que tiene unas prevalencias más próximas a nuestra población se desarrolló en África, con un 82% de fumadores en <35 años (102). Como cabría esperar, en población española encontramos los resultados más próximos a nuestra muestra en: el estudio PRIAMHO II con un 83,6% en ≤45 años (37); la investigación de Virginia Ruiz et al. en pacientes ≤35 años con un 80% de fumadores (37); el trabajo de Eva Andrés et al. en pacientes <46 años con un porcentaje superior al 76% (62); y una publicación, en las Islas Canarias, mostró un 74,6% en <40 años (63). Dos trabajos más antiguos publicaron un 94,5% en ≤40 años (65) y 80,9% <45 años (103).

Al valorar el riesgo de los fumadores para manifestar EAC prematura, se obtuvieron unos valores de OR crudo 3,21 (IC95%1,99 - 5,17) y OR combinado 3,18 (IC95%1,83 - 5,59). De los trabajos realizados en España, uno presentó una asociación con la EAC para el consumo de tabaco de OR 6,05 (IC95%4,95 - 7,4), casi el doble que nuestro estudio, pero hay que tener en cuenta que el grupo con el que se compara son pacientes >45 años (62), con una menor presencia de fumadores. Otra publicación presentó un OR 5,98 (IC95%3,77 - 9,49), si bien el número de fumadores en el grupo control es muy bajo 33,1%, suponiendo la mitad que nuestra investigación (63). Estudios fuera de España, mostraron unos OR más próximos a nuestra muestra. Uno de los trabajos revisados en el análisis multivariante expuso un OR 2,40 (IC95%1,18 - 4,85) (104), mientras el estudio de Hassan Alkhawam et al. encontró un OR 4,0 (IC95%1,3 - 12,0) en pacientes ≤40 años (85). Llama la atención un estudio en Teherán que compara pacientes <45 años con ≥45, en los que el consumo de tabaco no mostró un valor pronóstico positivo para la EAC, OR 0,6 (IC95%0,12 - 3,41) p=0,590. El artículo no profundiza en este hallazgo, pero podría ser debido al bajo porcentaje de fumadores en los dos grupos 32,2% en <45 años y 33,6% en el grupo de ≥45, tratándose de los valores más reducidos que se han encontrado en las publicaciones examinadas (66).

Todo esto pone en manifiesto la relevancia del consumo de tabaco en la manifestación clínica prematura de la EAC, aunque el tiempo de exposición al factor de riesgo haya sido restringido. Lamentablemente, este estudio no contempla el número de cigarrillos/día ni los años de consumo, lo

que hubiese ayudado a comprender en mayor profundidad este importante desencadenante de la EAC en este grupo de edad. La legislación que limita el consumo de tabaco (Ley 42/2010, de 30 de diciembre de 2010) ha conseguido disminuir ligeramente la prevalencia de fumadores entre los jóvenes sometidos a una coronariografía, pero datos publicados por la Organización Mundial de la Salud señalan que el uso del tabaco se está incrementando en los adolescentes europeos (9). El estudio de Agüero et al., observó una disminución de la incidencia de la cardiopatía isquémica en población general tras los primeros años de la entrada en vigor de la nueva legislación frente al consumo de tabaco (4). Al ser un factor de riesgo modificable con un alto impacto en la salud y concretamente en la EAC, también convendría llevar a cabo campañas sanitarias dirigidas a esta población para que disminuya el número de nuevos fumadores, así como terapias de deshabituación tabáquica especialmente diseñadas para jóvenes, ya que la percepción del riesgo coronario es baja en esta población. Estas acciones serían claves para frenar el desarrollo y manifestación precoz de EAC.

5.3. Riesgo de EAC asociado a la dislipemia

Otro factor de riesgo modificable estudiado es la dislipemia. El valor pronóstico en población general de esta patología frente a la EAC fue también descrito, en primer lugar, por el estudio Framingham. Estudios posteriores como los publicados por los grupos *Bogalusa Heart Study* y *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* (PDAY), observaron la correlación de las diferentes lipoproteínas con el desarrollo temprano de la ateroesclerosis asintomática en autopsias en jóvenes (105).

Los niveles elevados de las distintas lipoproteínas de baja densidad están asociados al desarrollo de ateroesclerosis, a través de múltiples mecanismos que hacen que se retengan y acumulen en el endotelio (106). Estos mecanismos presentan una correlación con las concentraciones de las lipoproteínas circulantes y el tiempo de exposición a esos niveles elevados.

En nuestra población, la prevalencia de pacientes con el diagnóstico de dislipemia al ingreso es de un 49,4% para los pacientes sin EAC, casi el doble que en grupo control (24,8%). Estudios en población española han mostrado unos porcentajes que oscilan entre un 27,6% y un 50,27% en pacientes con EAC prematura (62,63). La mayoría de estos estudios presentan porcentajes parejos, salvo el estudio de Esteban et al., quizás por las características propias de una población isleña con una dieta más rica en pescado. En Europa, un estudio en Alemania presenta un prevalencia de las más bajas con un 26,3% (99), mientras que en un estudio en Polonia el porcentaje asciende hasta el

72,8% (38). En la India, estudios como el de Jayesh Prajapati et al., el porcentaje de dislipemia en pacientes con EAC ≤40 fue de un 47% (107). Otro estudio en Suiza, presentó dislipemia en un 59% de pacientes <30 (68), llama la atención valores tan elevados en una población tan joven. Destacando el estudio multicéntrico llevado a cabo en EEUU, que reportó un 91,2% de pacientes con dislipemia, valor probablemente motivado por los hábitos dietéticos en ese país (101).

Al estudiar las distintas lipoproteínas por separado, se han encontrado diferencias significativas entre los grupos para el colesterol total, LDL y HDL, sin hallarse para los triglicéridos. Las medias de estos valores son las más altas entre la bibliografía revisada, sin tener un motivo claro que pueda explicarlo. Quizás la dieta atlántica, que se consume mayoritariamente en Galicia, es más rica en grasas, incluidas las lipoproteínas de alta densidad, por su aporte de grasas no saturadas como el aceite de oliva y el pescado azul, y esto podría contribuir a que estos valores sean tan elevados. De los estudios de EAC en jóvenes que se han desarrollado en España, sólo el de Marcos Esteban et al. presenta los valores medios para el colesterol total, LDL y triglicéridos, mostrando unos valores más reducidos que nuestra población. Sorprende que aun siendo el estudio que presentaba unos diagnósticos de dislipemia más reducidos, los valores de HDL son más bajos que en este trabajo (63). Otros estudios fuera de nuestro entorno, como el Jayesh Prajapati et al. y el realizado en EEUU, han presentado unos valores medios de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos más reducido que nuestra población, el primero con un porcentaje de pacientes diagnosticados de dislipemia similar a este trabajo y el segundo con los porcentajes más altos (101,107).

Se ha encontrado una relación directa de la dislipemia con la manifestación de la EAC prematura, con un OR crudo de 2,95 (IC95%1,90 - 4,58) y un OR combinado de 2,51 (IC95%1,51 - 4,25), aun siendo restringido el tiempo de exposición a este factor debido a las características de la población. El estudio de Eva Andrés et al. mostró un OR para la dislipemia de 1,36 (IC95%1,15 - 1,62), aun presentando una prevalencia alta de sujetos con dislipemia. Esta pequeña diferencia con respecto a nuestro estudio quizás sea debida a la alta prevalencia en el grupo comparador >45 años, lo que ha disminuido el riesgo atribuible. El estudio de Marcos Esteban et al. presentó un OR 1,73 (IC95%1,08 - 2,79), pero como habíamos señalado, es el estudio con un menor número de pacientes con dislipemia en ambos grupos, lo que podría justificar la diferencia. Otro trabajo fuera de nuestro entorno, presentó un valor de OR 1,7 (IC95%1,1 - 2,7), similar a las publicaciones comentadas (85). Sin embargo, Zgheib et al. no encontró relación de la dislipemia con la EAC prematura con un OR 1,60 (IC95%0,81 - 3,13), p= 0,175. Quizás este hallazgo sea motivado por el reducido tamaño de la muestra y

la baja incidencia que presentaba su población, con tan solo un 36,45% ≤45 años de los pacientes con dislipemia frente a los controles con 42,99% >45 años (104).

Los pacientes sin EAC presentaron valores de HDL más elevados de forma significativa que los sujetos con EAC, lo que se correlaciona con una protección frente a la enfermedad (108). Cabe señalar que tanto los casos como los controles presentan unos valores superiores a poblaciones similares en el mismo contexto de EAC. En este trabajo parece que el HDL juega un papel en la prevención de la enfermedad prematura con un OR 0,97 (IC95%0,95 - 0,99) p=0,002. En España otros autores han considerado el HDL bajo como un factor de riesgo con un OR 9,37 (IC95%5,59-15,70) (63).

Los resultados obtenidos aportan nueva evidencia a los estudios previos, recalcando la importancia del control de la dislipemia en el desarrollo prematuro de EAC. Posiblemente, esta patología esté infradiagnosticada en población ≤40 años, como se refleja en el tratamiento con estatinas al ingreso, en el que sólo un 11,4% de los casos las tenía prescritas. Esto pone en manifiesto la escasa prevención primaria en esta población, ya observado por otros autores (109). Por lo tanto, un cribado dirigido a esta población puede resultar de especial utilidad a la hora de detectar sujetos con valores de colesterol total y LDL por encima del rango óptimo, ayudando a detectar a los pacientes con dislipemia familiar hereditaria, que puede ser un grupo importante de pacientes en la población joven, pudiendo implementar medidas dietéticas junto con una intervención farmacológica más agresiva, y poder así disminuir los efectos sobre la aterogénesis. Además, adoptar medidas que aumenten los niveles de HDL como programas de promoción de la actividad física frente al sedentarismo, cese del hábito tabáquico, entre otras, protegería a los sujetos frente al riesgo de presentar EAC de forma prematura. Incluso implementar medidas legislativas, sobre el etiquetado de los productos alimentarios en el que se exponga de forma clara y concisa el contenido en grasas. Todo ello, ayudaría controlar uno de los desencadenantes precoces de la EAC y así disminuir o retrasar la manifestación clínica de la enfermedad.

5.4. Riesgo de EAC asociado a la historia familiar de enfermedad coronaria

Entre los factores de riesgo no modificables estudiados encontramos la HFEC como desencadenante de EAC prematura. En 1964, Geoffrey Rose estableció una relación entre las personas que tenían antecedentes familiares con EAC, y el riesgo de que éstas padeciesen un evento coronario (110). Este

efecto puede ser atribuido a variantes genéticas y hábitos de vida heredados que predisponen a la EAC (111). Algunos estudios asocian la HFEC con niveles elevados de aterosclerosis subclínica, aumentando la vulnerabilidad de estos sujetos frente a la EAC precoz (112).

La prevalencia de pacientes con el antecedente de HFEC en nuestro estudio es de un 29,1% para los casos, más del doble que en el grupo control (13,4%). De los estudios llevados a cabo en España, sólo en uno se ha descrito este factor de riesgo, con un porcentaje del 20%, según los autores, se trata de un valor reducido debido al bajo tamaño de la muestra (71). En estudios fuera de nuestro medio encontramos una gran variabilidad, por ejemplo, observamos un 34,7% <40 años frente a 19,2% en >40 años (16). Un estudio en Israel ha detectado un 41% en <35 años, si bien su población estaba compuesta por 46 sujetos (32). Sin embargo, este porcentaje supone el doble que en el estudio realizado en España por Ruiz Pizarro et al., siendo el mismo grupo de edad. En la India uno de los estudios con mayor tamaño muestral encontró solo un 7,6%, tal vez debido a una pobre anamnesis, pero es similar a los resultados mostrados por otros trabajos en ese país (113). Por el contrario, se ha detectado un 74% en un estudio en Durban, siendo uno de los valores más elevados en los trabajos revisados (102). Esta variabilidad entre las publicaciones podría explicarse por la diferente localización de los estudios, que implica distintas variantes genéticas entres sus poblaciones, junto con los hábitos de vida propios de cada territorio. Además, las diferentes definiciones que se utilizan para categorizar la HFEC dificultan la comparación entre estudios y la elaboración de conclusiones (114).

Este estudio ha encontrado una relación directa de la HFEC y la EAC prematura con un OR crudo de 2,66 (IC95%1,55 - 4,53), y un OR de 2,15 (IC95%1,20 - 3,99) en el análisis multivariante. También se han advertido diferencias en la magnitud del efecto con respecto a otras publicaciones. Un estudio en México, realizado en 55 sujetos, describió un OR de 11,0 (IC95%2,03 - 60,4), aunque los autores incluían la muerte súbita como antecedente de HFEC (115). Una investigación en Beirut halló unos resultado similares a este trabajo con un OR 2,13 (IC95%1,15 - 3.96), comparando a pacientes de 45 años frente a un grupo de mayor edad (104). El estudio de Alkahawan et al. presentó un OR 1,4 (IC95%0.6 - 3,0), sin mostrar significancia estadística posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra (85). Sin embargo, una publicación llevada a cabo en Teherán ha encontrado en el análisis multivariante un OR 0,06 (IC95% 0,00 - 0,88), con un 20,9% en <45 años y un 7,8% en ≥45 años, posicionándose en contra de la mayoría de los estudios revisados (66).

Estos resultados determinan la importancia de la HFEC a la hora de presentar EAC de forma temprana. Ponen de manifiesto la carga genética

que arrastra esta enfermedad, así como el continuismo en los hábitos de vida poco saludables entre distintas generaciones, tal vez influenciados por factores socioeconómicos. Lamentablemente, no se ha obtenido información sobre los factores socioeconómicos en la presente investigación. Políticas sanitarias que intervengan de forma precoz sobre este grupo de pacientes con antecedentes familiares y ofrezcan un seguimiento estrecho en el que se tomen medidas de prevención primaria, podrían disminuir o retrasar la aparición de la EAC. Desde el propio hospital, los hijos de pacientes <65 años que padezcan cardiopatía isquémica podrían recibir material didáctico al alta hospitalaria, así como desde el Servicio de Cardiología, con el apoyo de Atención Primaria, programar charlas específicas de educación para la salud para este grupo vulnerable de sujetos.

5.5. Riesgo de EAC asociado a otros factores de riesgo clásico.

Otros estudios han encontrado la HTA, DM y la obesidad como factores desencadenantes de EAC prematura (36,38,85). Sin embargo, este estudio no alcanza a demostrar diferencias significativas entre ambos grupos para estos factores de riegos convencionales, pero su asociación es plausible. Uno de los motivos que puede explicarlo es la baja incidencia de estas patologías en nuestra población, junto con el corto periodo de exposición a estos factores, lo que hace que el posible impacto de estas enfermedades en el organismo se vea limitado.

El porcentaje de pacientes con HTA en este estudio es bajo, al igual que en otros trabajos realizados en España en los que dicho porcentaje oscila entre un 16%-26% (63,71), encontrándose el valor más bajo en el estudio de pacientes ≤35 años. Al observar, en población española, la asociación de la HTA con la presentación temprana de la EAC no se ha encontrado esa correlación, con unos valores de OR 1,63 (IC95%0,81 - 2,09) (63) y OR 0,39 (IC95%0,32 - 0,47) (62), alineándose con nuestros resultados. Ahora bien, fuera de nuestro entorno, distintas investigaciones presentan incidencias más elevadas, como por ejemplo el estudio de Maroszynska et al. con un 49% (38). Otro estudio llega al 57%, con una relación directa con EAC prematura mostrando un OR 3,16 (IC95%1,48 - 6,78), y además asoció la HTA con un riesgo elevado de presentar afectación multivaso (39).

Los pacientes que presentan DM en este estudio se distribuyen en un 7% y 5% para los casos y los controles respectivamente. En España, los estudios muestran un rango entre un 6%-15% para esta enfermedad entre los pacientes con EAC (62,71), encontrando el valor más alto en la población ≤35 años. Ninguna de estas investigaciones mostraron asociación entre la

DM y la EAC precoz, con unos valores de OR 0,3 (IC95%0,22 - 0,41) y OR 1,63 (IC95%0,81 - 2,09) (62,63), lo que concuerda con nuestros resultados. Estudios realizados en otros países recogen unas incidencias superiores, como el estudio de Alkahawan et al. con un 24% y OR 2,3 (IC95%1,4 - 4,0) (85). Se han encontrado autores que reportan valores superiores al 30% en pacientes <45 años, sin embargo en este caso no mostró significancia estadística OR 5,59 (IC95%0,80 - 39,11) (66).

La obesidad definida por el IMC>30 está presente en un tercio de los casos, de manera similar a los resultados mostrados en estudios en España, que han descrito una incidencia alrededor del 30%, y ésta se mantiene estable entre las publicaciones pretéritas y las más contemporáneas (65,71). Al evaluar su asociación con la manifestación prematura de EAC encontramos distintos resultados. Por un lado, el estudio Eva Andrés et al. mostró un OR 1,7 (IC95%1,34 - 2,16) (62), y por otro el estudio de Esteban et al. un OR 1,67 (IC95%1,05 - 2,67) p=0,526 (63), que aunque muestra una tendencia no alcanza significancia estadística, posiblemente por el bajo tamaño de la muestra. Estos resultados se contraponen parcialmente con los descritos en nuestra investigación. Estudios foráneos han mostrado una incidencia más dominante, como el estudio de Basoor et al. que observó un 78% de obesos con EAC, presentando un OR 7,25 (IC95%2,96 - 17,75) (116). Estos datos, sumados a los resultados de otras publicaciones, reflejan la obesidad como un factor desencadenante de múltiples patologías y su posible implicación con la EAC temprana (117).

Al comparar los resultados publicados con este trabajo, se pueden destacar dos aspectos: resulta complejo confrontar estudios con diferente definición de joven y que a su vez se comparen con distintos grupos de edad. Todo ello impide obtener conclusiones sobre estos factores de riesgo de baja incidencia. Por otro lado, en nuestro estudio, al tratarse de pacientes sometidos a una coronariografía, el grupo control puede presentar una incidencia mayor de factores de riesgo que la población general, por lo que se podría estar infraestimando alguno de estos como desencadenantes de EAC prematura.

Estas enfermedades están aumentando de forma significativa en los países del primer mundo, en concreto en España, un 14,8% de los niños presentan obesidad y un 26,7% sobrepeso (118), favoreciendo el desarrollo de DM e HTA entre otras enfermedades en la edad adulta, y por tanto, la aparición temprana de EAC, como se observa en las poblaciones con mayor incidencia de estas patologías. Promover hábitos de vida cardiosaludables desde la niñez ayudará a un envejecimiento saludable de nuestra población, y con la alta esperanza de vida en los países desarrollados parece de especial interés el control de estos factores de riesgo. Esto implica involucrar a las

administraciones sanitarias, educativas y, en definitiva a la población en general para que estas políticas de prevención primaria tengan éxito.

5.6. Riesgo de EAC asociado al consumo de sustancias tóxicas

El consumo de drogas se ha relacionado con toxicidad cardiovascular a través de diversos mecanismos (119). La población joven está más expuesta al problema de Salud Pública que implican estos hábitos. La prevalencia del consumo de sustancias tóxicas en España ha permanecido relativamente estable a lo largo de los últimos años (120). El cannabis es la droga más establecida en la sociedad, seguido de la cocaína con una tendencia creciente en su consumo (121).

Una de las dificultades a la hora de establecer el consumo de sustancias tóxicas es la predisposición del sujeto a reconocerlo. Este hecho se pone en manifiesto en un estudio que detectó que un 21% de sujetos que acuden a urgencias por dolor torácico negaban haber consumido cocaína, pero presentaban una prueba de detección en orina positiva (122). Este estudio minimiza el riesgo de falsos negativos, ya que si el paciente no refería el uso de sustancias tóxicas, se realizaba una determinación analítica que lo confirmase. Los datos de consumo combinado para cualquiera de las sustancias han mostrado unos porcentajes de un 22,3% en el grupo de EAC y de un 22,7% en los pacientes sin EAC. Estos valores se sitúan muy por encima de los datos para la población general, pero son similares a los mostrados en otro estudio en España que ha encontrado un valor del 26% de usuarios de cocaína o cannabis (71).

Sin embargo, no se ha encontrado una relación directa entre ser consumidor de alguna sustancia tóxica con el incremento del riesgo de padecer EAC de forma prematura, con un OR crudo de 1,00 (IC95%0,62 - 1,62) y un OR combinado de 0,94 (IC95%0,54 - 1,66). Otro estudio en población española encontró un OR 22,7 (IC95%11,16 - 44,45), aunque cabe destacar el bajo porcentaje de consumidores entre su población, especialmente en el grupo comparador, al tratarse de pacientes con una edad media de más de 70 años. No haber encontrado riesgo asociado al consumo de alguna sustancia tóxica, se puede explicar por varios motivos: el reducido tamaño de la muestra, la alta proporción de usuarios que utilizaba algún tipo de droga en ambos grupos, y un mayor tiempo de consumo para detectar una relación directa con la EAC precoz.

Este trabajo presenta varias limitaciones, siendo una de ellas no haber recogido el momento del último uso, cantidad de consumo o tiempo que llevan utilizando esa sustancia, para poder así determinar si habían

presentado síntomas sugestivos de isquemia tras el consumo, o bien horas o días después. De todas formas, los resultados advierten del alto porcentaje de consumidores que son sometidos a una coronariografía por sospecha de EAC, por lo que, podría existir una asociación entre el consumo de alguna sustancia tóxica con la realización de una coronariografía diagnóstica, aumentando el consumo de recursos sanitarios entre los usuarios de drogas. Resulta fundamental identificar a estos pacientes, ya que una de las medidas de prevención primaria para los controles y secundaria para los pacientes con EAC, será el abandono de estos hábitos.

También se ha valorado el impacto de los dos hábitos tóxicos más significativos para en la EAC temprana por separado:

- Cocaína

Su consumo se asocia a la aparición de isquemia cardíaca por diversos motivos: aumenta la demanda de oxígeno, favorece la vasoconstricción, y además provoca activación de las plaquetas, inducción de trombosis, y produce daño endotelial aumentando la permeabilidad celular a las lipoproteínas de baja densidad. Incluso se ha descrito un aumento en la progresión de la placa ateroesclerótica entre sus consumidores (123).

El consumo de cocaína en España según el informe del Observatorio Europeo de la Drogas y Toxicomanías publicado en 2018 muestra unas ratios de consumo dividido por edades: 2,7% entre 15-24, 3,3% entre 25-34 y 2,5% entre 35-44 años. Sin embargo, este estudio mostró unos valores de 11,3% para los casos y de 10,3% para los controles, superior a la población general en ambos grupos. Otro estudio en España detectó, mediante determinación analítica, un 19,82% de consumidores de cocaína con SCA, en población general (124). Sin embargo, el estudio de Rodríguez-Esteban et al, también realizado en población general pero sin determinación analítica de drogas, no superaba el 4% de pacientes con SCA (125). Ambas publicaciones señalaron un mayor consumo entre los sujetos más jóvenes con EAC. El estudio de Esteban et al. contabilizó un consumo de un 36% en pacientes jóvenes con EAC, muy superior a todos los estudios revisados, pudiendo no ser comparables con la población general de jóvenes (63). Estas diferencias pueden ser atribuidas a que los pacientes oculten ser consumidores de cocaína, debido a la falsa percepción de pérdida de calidad asistencial si reconocen su adicción.

Este estudio no encuentra una asociación entre el consumo de cocaína y la EAC prematura, quizás por los motivos que ya se han expuesto, OR crudo 1,19 (IC95%0,61 - 2,30). En la bibliografía revisada destacamos el estudio de Salihu et al. que incluye a mujeres embarazadas entre 13 y 49 años, utilizando una base de datos nacional con más de 56 millones de sujetos, y describe un

riesgo de padecer un IAM entre las consumidoras de cocaína con un OR 1,83 (95%CI 1,28 - 2,62) (126). Otro estudio ha mostrado significancia en el subgrupo de 18-45 años en consumidores de cocaína más de 10 veces, aunque perdió la significancia estadística en el modelo multivariante (127). Las publicaciones revisadas asocian el consumo de cocaína con múltiples patologías cardíacas, por lo que se trata de un factor de riesgo modificable con alto impacto en la salud.

- Cannabis

Su consumo se ha incrementado en todo el mundo en las últimas décadas, y algunos países están legalizando esta sustancia para uso recreacional, suponiendo esto un problema añadido a la protección de la salud, sobre todo en la población más joven. Su consumo se ha asociado con disminución de la contractilidad, proliferación neointimal del músculo liso vascular y generación de especies reactivas de oxígeno, incremento de la frecuencia cardíaca con el consiguiente aumento la demanda de oxígeno (128,129). Incluso se ha asociado con ateroesclerosis subclínica (130).

En España, el informe de 2018 sitúa el consumo de cannabis en: 19,9%, entre 15-24, 15% entre 25-35 y 8,9% entre 35-44 años (120). En el presente estudio se han encontrado unos valores de 12% para los pacientes con EAC y 7,6% para los pacientes sin EAC. Algo más bajo que los informes de consumo, pero parece razonable dado el rango de nuestra población de 18-40 años y su distribución asimétrica hacia la mayor edad. En otros trabajos entre pacientes con EAC el consumo se situaba entre un 6%-10,3% (128,131).

Este estudio no encuentra una relación directa entre la EAC precoz y el consumo de cannabis con un OR 1,64 (IC95% 0,81 - 3,31), quizás debido a los motivos ya expuestos. Un estudio llevado a cabo en pacientes que acudían a urgencias con dolor torácico no encontró relación directa con EAC prematura, con un OR de 0,59 (IC95% 0,30 - 1,15) (131). Sin embargo, el estudio de Chami and Kim et al., sí encontró una asociación entre el consumo de cannabis y EAC, con un OR 1,72; (95%CI 1,67 - 1,77) en el análisis multivariante (132). Varias publicaciones hacen hincapié en la diversidad de resultados y en la necesidad de generar estudios que aclaren si existe o no esta asociación con la EAC (129,133), aunque el impacto negativo sobre la salud está bien establecido.

5.7. Riesgo de EAC asociado a la depresión

Entre los factores de riesgo no habituales, este estudio recogió la depresión como un posible desencadenante de EAC prematura. Investigaciones

previas han relacionado esta enfermedad con la predisposición de padecer EAC (134). Los mecanismos causantes que son biológicamente plausibles incluyen: alteraciones en los receptores y función plaquetaria (135); factores coagulopáticos como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 y fibrinógeno; citocinas proinflamatorias (136). Además, la depresión retroalimenta factores de riesgo cardiovascular clásicos como el hábito tabáquico, inactividad y obesidad (134).

Según la Encuesta Nacional de Salud ENSE para la salud mental, realizada en España en el año 2017, la prevalencia de la depresión es de 6,7%, con mayor presencia entre las mujeres, aunque cabe destacar que en Galicia este porcentaje casi se duplica alcanzando el 12,9%, pero con menor incidencia entre la población joven (137). En la muestra de este estudio, la prevalencia es más alta que la media nacional con un 8,2%, mayor en los pacientes sin EAC 9,6% frente al 6,8% de los sujetos con EAC.

Este trabajo no ha encontrado relación entre la depresión y la EAC temprana, con un OR en el análisis multivariante de 0,52 (95% CI 1,50 - 2,4). Algunos estudios, en población general, sugieren que la presencia de depresión casi duplica el riesgo de desarrollar EAC, por lo que se puede comparar a factores de riesgo clásicos como la dislipidemia (138). Incluso en un metaanálisis se encontró un OR ajustado de 1,9 (95% CI 1,50 - 2,40) para EAC (138). En el presente estudio, puede que el limitado tamaño de la muestra haya impedido alcanzar una correlación con esta patología, o tal vez sea preciso más tiempo padeciendo depresión para que influya de forma directa sobre la enfermedad, como se evidencia en los estudios en pacientes de mayor edad.

Una de las limitaciones que presenta este trabajo es que no se ha diferenciado entre depresión menor y mayor, lo que podría dificultar la detección de su impacto en el desarrollo de la EAC prematura. Tampoco se ha estudiado la ansiedad como otro desencadenante de la enfermedad, ligada a la depresión, y que se manifiesta de forma habitual con dolor de pecho. Aunque la depresión afecta en una baja proporción a los jóvenes, debemos tener en cuenta su cronicidad y potencial impacto en la EAC; mejorar los hábitos de vidas de las personas que la padecen podría ayudar a disminuir o retrasar la presentación de EAC.

5.8. Riesgo de EAC asociado a nuevos factores de riesgo

Para la correcta estratificación del riesgo de EAC prematura se deben tener en cuenta los factores clásicos, pero también los nuevos marcadores que se han relacionado con el desarrollo de EAC temprana (40–42). El estudio ha

tratado de identificar la presencia de estos factores de riesgo no habituales o de reciente descripción como son: lipoproteína A, hiperhomocisteinemia e hipercolesterolemia familiar e hiperuricemia. También ha tratado de evaluar la relación de las enfermedades protrombóticas, con la manifestación prematura de EAC (deficiencia de la proteína C y/o S, factor V de Leyden, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, policitemia vera, trombocitosis esencial), y cualquier otro estado protrombótico o hipercoagulante. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no presentaban este tipo de diagnósticos, por lo que se tuvieron que descartar estas variables para su análisis e interpretación.

5.9. Características angiográficas

En su mayoría los pacientes sin EAC no presentaban obstrucción coronaria, aunque se detectó un pequeño subgrupo con alguna lesión aterosclerótica sin ser clínica ni angiográficamente relevantes. Estos resultados están en la misma línea que los estudios de los grupos de trabajo *The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)* o el *Bogalusa Heart Study* (8), en el que durante la autopsia a niños y jóvenes se detectaron placas ateroescleróticas no significativas en un 50% de los casos, asociando su incremento al IMC, colesterol total y LDL, entre otros. Estos datos nos deben hacer reflexionar sobre la aterogénesis y la importancia de una prevención primaria desde las primeras etapas de la vida, centrada en implantar hábitos de vida saludables, prestando especial atención a la alimentación.

En el grupo de pacientes con EAC, se describió de forma mayoritaria afectación de una sólo arteria coronaria, localizando la lesión principal o desencadenante del evento isquémico en un alto porcentaje en la DAI, específicamente en la zona media. Estas características se repiten en los estudios revisados tanto en España (63,71), como fuera de nuestro entorno (139,140). En nuestro estudio, el número de pacientes con enfermedad multivaso no es desdeñable, situándose por encima de la media de las publicaciones revisadas, en los que el porcentaje oscila entre un 17%-35% (38,141). Estos pacientes también presentaban un mayor número de lesiones no significativas que los pacientes del grupo control, lo que se puede interpretar como una mayor carga de enfermedad ateroesclerótica.

Al caracterizar las lesiones angiográficamente significativas, se observó que eran lesiones complejas, en su mayoría clasificadas como tipo C, en vasos de buen calibre, quizás por la juventud de los pacientes (84,142). Resulta interesante señalar que más de la mitad de estas lesiones presentaban material trombótico, al igual que en otros estudios (143), lo que podría estar

relacionado con la rotura de placa vulnerable y formación de trombo coronario, provocando la obstrucción aguda de la arteria epicárdica. Además, teniendo en cuenta el alto número de fumadores en este trabajo, parece correlacionarse con los resultados de otros autores (144).

En vista de los resultados, se debe tener en cuenta que al localizarse principalmente las lesiones en la arteria DA, y ésta irrigar de forma mayoritaria al ventrículo izquierdo, puede verse comprometida la FEVI, incrementando el riesgo de padecer ICC, lo que podría aumentar la morbilidad y mortalidad de estos pacientes jóvenes a largo plazo. Por ello, debería incluirse en el tratamiento farmacológico al alta el uso de medicamentos como los IECAs que, entre otros, han demostrado su beneficio sobre el remodelado del ventrículo después de un evento isquémico coronario (145). Al mismo tiempo, este tipo de lesión y procedimiento deberían condicionar el tratamiento antiagregante al alta hospitalaria, tanto en duración como en potencia de antiagregación. Quizás sería conveniente utilizar inhibidores del P2Y12 de alta potencia y durante un periodo de tiempo prolongado, al presentar estos pacientes un bajo riesgo de sangrado, y con los resultados positivos en la reducción de eventos coronarios que estas terapias extensivas han demostrado en otras poblaciones (146), aunado a un control estricto del colesterol.

5.10. Tratamiento

En este apartado se recoge tanto el tratamiento percutáneo que recibieron los pacientes con EAC significativa como el tratamiento farmacológico al alta para ambos grupos.

- Tratamiento percutáneo

Los pacientes que presentan EAC han sido tratados, de forma mayoría, por ICP. Durante el procedimiento índice se trató preferentemente una sola de las arterias afectadas, restringiendo el tratamiento percutáneo multivaso durante el mismo procedimiento, a sólo un 10% de los pacientes. Este hecho podría ser explicado debido a la presentación mayoritaria en el contexto del SCACEST, en el que la evidencia actual no deja claro el mejor momento para hacerlo, pero sí la necesidad de una revascularización completa para disminuir los MACE (147). En el SCASEST, la evidencia disponible ha demostrado un mejor pronóstico si la revascularización es completa durante el procedimiento índice (148).

El tratamiento de estas lesiones *de novo* supuso la implantación de un stent de forma mayoritaria. La angioplastia con balón no se ha utilizado en el

tratamiento de la lesión principal, lo que se ajusta a la evidencia generada, al quedar demostrada la superioridad del uso del stent (149). La implantación del stent se combinó con trombectomía en un tercio de los casos, ya que, como se ha señalado, se describió presencia de material trombótico en un número significativo de lesiones en el contexto del SCACEST, aunque está técnica no ha demostrado su beneficio en diferentes ensayos clínicos aleatorizados (150,151). Resulta reseñable el alto número de SM utilizados en este estudio, posiblemente se puede justificar por el periodo de realización, en el que durante los primeros años no era tan habitual el uso de SFA. No podemos olvidar que el primer SFA fue implantado en Brasil en 1999 (152), y fue en 2007 cuando se publicó el metaanálisis que alertaba sobre las trombosis tardías de los SFA (153). Todo esto, junto con un coste más elevado y la falta de evidencia clínica, en ese momento, sobre sus resultados a largo plazo, pudo retrasar su uso extensivo en la práctica clínica. Si bien otros estudios presentan ratios de SFA mayores en población joven (71,88), estos han sido obtenidos en un periodo más actual. Hoy en día este tipo de dispositivos son los recomendados por las Guías de las Sociedad Europea de Cardiología sobre revascularización miocárdica (25). Los resultados de la ACTP son buenos con un porcentaje de éxito cercano al 90%. El resto de las lesiones tratadas durante el procedimiento basal también se localizan de forma general en la DAI, con porcentajes de estenosis más bajos y una proporción mayor de SFA, tal vez por tratarse de pacientes con enfermedad multivaso. Este tratamiento multivaso tiene un resultado positivo por encima del 90%.

El segundo tratamiento más habitual fue el farmacológico no invasivo, pudiendo ser en ocasiones por el tipo de lesión no revascularizable de forma percutánea, al ser una lesión crónica con circulación colateral o estar localizada en un vaso de pequeño calibre. La cirugía de baipás coronario queda relegada a la última opción de tratamiento para este grupo de pacientes jóvenes.

- Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria

El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir la sintomatología anginosa, así como la prevención de eventos adversos, siendo uno de los pilares de la prevención secundaria. Se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos del estudio al tratarse de diagnósticos clínicos diferentes después de la coronariografía. Las prescripciones más habituales, en orden decreciente, para los pacientes con EAC son: AAS, inhibidores del P2Y12, estatinas, betabloqueantes e IECAs. Los estudios revisados presentan diferentes perfiles de tratamiento al alta, como por ejemplo el estudio PRIAMHO II, cuyos tratamientos al alta son: AAS, betabloqueantes, estatinas e IECAs,

entre otros, sin hacer uso de los inhibidores del P2Y12 ya que el tratamiento más habitual fue la fibrinolisis (37). Otro estudio en Abu Dabi mostró porcentajes de los diferentes tratamientos distribuidos de la siguiente manera: estatinas, betabloqueantes, clopidogrel e IECAs, etc. (88). Aunque lo porcentajes se reparten de manera diferente, se repiten los tratamientos ajustándose a las Guías Europeas sobre prevención de enfermedad cardiovascular y sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos (28,154).

En los pacientes del grupo control encontramos una mayor presencia de bloqueantes de los canales de calcio, quizás para proteger a estos pacientes del vasoespasmo coronario (155). Cabe destacar también que, a más del 40%, se les prescribe AAS, con una indicación clínica que no dispone de la suficiente evidencia científica (156).

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no se contempla el tipo de inhibidor P2Y12 utilizado o la duración de éste, como tampoco el principio activo y dosis de los diferentes grupos terapéuticos utilizados. Todo ello podría ayudar a profundizar en la relación de los síntomas anginosos y eventos adversos con los principios activos y posología empleada. Asimismo, no son muchos los trabajos que recogen la medicación al alta hospitalaria, lo que dificulta su comparación e interpretación, recalcando la poca evidencia disponible. Las divergencias encontradas en los porcentajes no parecen relevantes, lo cual pone en valor las recomendaciones de los tratamientos farmacológicos recogidos en las Guías, siendo la primera línea de la prevención secundaria. Además, estas diferencias se pueden justificar al aplicar la medicina personalizada, evaluando a cada paciente de forma individual y tomando la mejor decisión clínica para prescribir el TMO, es decir, aquel que controla satisfactoriamente los síntomas y previene los eventos cardíacos asociados. Se debe hacer un esfuerzo por parte de las autoridades sanitarias para permitir el uso de tratamientos de primera línea como por ejemplo los inhibidores PCSK9 en población de alto riesgo y con una expectativa de vida larga. Junto con todos los profesionales sanitarios para conseguir una adherencia terapéutica adecuada, especialmente en esta población joven condicionada por la baja apreciación del riesgo. La evidencia generada es clara con respecto a que una mala adherencia terapéutica incrementa el riesgo de sufrir un evento adverso (157).

5.11. Eventos adversos en el seguimiento

Después de la coronariografía, los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de un año y un máximo de nueve, con una media de más de cinco años para ambos grupos. Durante este tiempo se manifestaron diferentes eventos

adversos cardiovasculares y se registraron para su estudio e interpretación. Se detectaron 70 eventos adversos en ambos grupos, entre los cuales el más recurrente fue las nuevas revascularizaciones coronarias, encontrando diferencias significativas entre grupos, con un HR 3,74 (IC95%1,57 - 8,92). Cabe destacar que de las 34 (14%) nuevas revascularizaciones ocurridas en el grupo con EAC, 13 fueron para tratar la misma lesión y tan sólo 6 (4%) ocurrieron en el grupo control. Parece razonable que los pacientes con un debut temprano de EAC presentan una enfermedad ateroesclerótica más agresiva, pues la mayoría de estos eventos ocurren pasados los seis meses y antes del año, y en casi un tercio de las ocasiones en la misma lesión tratada. En este sentido, quizás el tratamiento farmacológico y los cambios en los hábitos de vida no han conseguido estabilizar la rápida evolución de la enfermedad. Además, esta suposición parece pertinente al ligar su asociación con la dislipemia. Otros estudios han reportado unos ratios de revascularización en el seguimiento de hasta el 37% (43), quizás es tan elevado debido al periodo en el que se realizó la investigación. Ahora bien, la mayoría de los estudios presentan ratios de revascularización superiores al 10% (82,109), muy similar a los resultados observados en este estudio. El estudio de Liu et al., centrado en el género femenino, señala unos porcentajes de revascularización del 16% con un alto número de TLR y TVR a los tres años, señalando el peor pronóstico de las mujeres jóvenes.

Al evaluar la mortalidad, esta fue similar entre los pacientes sin EAC con un 4% frente al 3% de los pacientes con EAC, sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Durante la hospitalización, se describió una mortalidad del 1,27%, en el grupo de casos y no se produjo ninguna en el grupo control, ya que la evolución de la enfermedad isquémica es más tórpida que los diagnósticos asociados al grupo sin EAC. Sin embargo, llama la atención que los pacientes sin EAC tuvieron una mortalidad "numérica" (sin significación estadística) más elevada al final del seguimiento, quizás lastrados por el subgrupo de pacientes MINOCA. La EVP fue el único factor de riesgo que se vinculó con la muerte después de la coronariografía. Este hecho puede ser debido a una extensión generalizada de la ateroesclerosis con expresión clínica, justificando un peor pronóstico. Otro estudio en España también asoció esta patología con la muerte, junto con otros factores de riesgo (43). La literatura revisada es heterogénea, oscilando el porcentaje de muertes entre un 0,2%-31% (23,24), discrepancias justificadas por las distintas definiciones de joven y los desiguales contextos clínicos, tanto SCA como angina estable. El estudio PRIAMHO II encontró una mortalidad hospitalaria del 3,7%, más del doble que nuestro estudio, quizás por las razones ya expuestas arriba y por el hecho de que el tratamiento principal fue la fibrinolisis; sin embargo, al final del seguimiento la mortalidad se redujo

considerablemente como en nuestro estudio (37). Otro trabajo en ≤35 años en el contexto del IAM mostró un 8% de mortalidad, la mayoría intrahospitalaria, con un buen pronóstico durante el seguimiento medio de 5 años (71). Un estudio en Malasia tuvo más de un 10% de mortalidad hospitalaria, asociada al tabaquismo y la DM, si bien tratamientos con heparinas de bajo peso molecular y nitratos mostraron protección para los eventos durante la estancia hospitalaria (89).

En relación con el reIAM y ACV, ambos se encuentran en pequeña proporción, siendo superior para los pacientes con EAC, aunque no presentaron diferencias significativas entre grupos. Las bajas incidencias se ajustan a lo reportado por un estudio en España (65). Nuestro trabajo no pudo determinar ninguna asociación con los factores de riesgo estudiados, hecho que puede ser debido al reducido tamaño de la muestra y a la baja incidencia de estos eventos tras la coronariografía, lo que complica poder hacer inferencias. Serán necesarios estudios con mayor población y un periodo de seguimiento más extendido para realizar observaciones objetivas sobre estos eventos.

Este estudio planteó la combinación de los primeros eventos adversos ocurridos a través de la variable MACE, mostrando casi tres veces más riesgo para los casos (17%) que para los controles (7,9%); los porcentajes de MACE en el grupo de EAC se asemejan a otras publicaciones (68,71). El peor pronóstico en los pacientes con EAC podría ser debido a la continua evolución de la ateroesclerosis, siendo en estos individuos especialmente agresiva al presentar una manifestación clínica tan temprana. Sin embargo, en el grupo control, el diagnóstico más repetido al alta es el dolor atípico, no asociado a ninguna patología cardiovascular, por lo que la evolución general del grupo debería ser más próxima a la de los jóvenes sanos. Los factores de riesgo que se relacionan con padecer un MACE en el modelo multivariante son: dislipemia, triglicéridos y, como factor protector, la FEVI conservada. La DM y el porcentaje de estenosis basal pierden su significancia estadística en el modelo. Este trabajo quiso evaluar cuál es la relación de los eventos combinados con los diferentes factores de riesgo cardiovascular, ya que algunos de los sujetos presentaron varios acontecimientos adversos durante el tiempo de seguimiento, encontrando la dislipemia, los triglicéridos y la DM. Esto puede ser debido a que la DM tiene un impacto significativo en los pacientes que presentan una enfermedad coronaria más agresiva.

Al comparar los resultados obtenidos con estudios en nuestro entorno, el trabajo de Marcos R. Esteban et al. ha encontrado una relación directa entre el consumo de tabaco y tener una FEVI disminuida con el riesgo de reingreso por causa cardiovascular (63). Varios estudios parecen respaldar que tanto el consumo de tabaco como la FEVI disminuida son factores independientes a

la hora de padecer algún evento coronario en el seguimiento (46,68,109,158). Otros estudios también correlacionan la DM y la obesidad como un predictor de eventos (64,158). Las diferencias encontradas entre nuestro estudio y las otras publicaciones con respecto al tabaquismo, pueden ser debidas a que nuestro grupo control presenta un alto porcentaje de fumadores en comparación con los otros trabajos, que utilizan poblaciones de mayor edad con consumos más reducidos. Si bien es cierto que este estudio puede estar infraestimando este factor de riesgo como desencadenante de MACE, aunque también hay estudios que no reportan significación estadística para el tabaco en un corto periodo de seguimiento. Llama la atención que en uno de los estudios revisados no se encontró asociación con ninguno de los factores de riesgo clásicos para la presencia de eventos cardiovasculares. Al ajustar los análisis por género, la DM adquiere significancia para el masculino y el hábito tabáquico para el femenino. Además, el estudio mostró que niveles elevados de proteína C reactiva contribuyen al riesgo de eventos recurrentes y que los niveles altos de fibrinógeno están asociados con la mortalidad por todas las causas, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular (44). Otra publicación también relacionó los eventos adversos con niveles altos de homocisteína (46). Lamentablemente, debido al bajo número de estos estudios, nuestro trabajo no pudo analizar estos factores de riesgo de nuevo diagnóstico.

Al evaluar el tratamiento recibido durante el procedimiento índice frente al primer MACE, encontramos que ninguno de los pacientes tratados únicamente con trombectomía tuvo un evento adverso, tal vez por ser una oclusión trombótica sin enfermedad ateroesclerótica, aunque el número es demasiado reducido para poder obtener conclusiones. El resto de los tratamientos realizados sí los presentaron, teniendo un peor pronóstico los pacientes sometidos a un baipás coronario. Esto es contrario al estudio de Dror B. Leviner et al., señala que es más segura la cirugía de baipás coronario frente al ICP en pacientes jóvenes (45). Se trata de un trabajo con el mismo número de casos para ambos tratamientos, lo que dificulta la comparación con el nuestro, en el que el número de cirugías es muy reducido y se reserva a pacientes descartados para tratamiento percutáneo, quizás al presentar una enfermedad más compleja, de ahí su peor pronóstico. Harían falta ensayos clínicos aleatorizados para poder aclarar esta cuestión.

Una de las limitaciones de este estudio es no haber determinado el número de pacientes que presentaban ICC tras la coronariografía, ya que esta enfermedad tiene un alto impacto en la calidad de vida y en los costes asociados a su atención sanitaria; en otros estudios resulta ser el evento adverso de mayor incidencia tras la ICP (24,43). Tampoco se han recogido los sangrados ocurridos durante el estudio, lo que puede suponer una complicación

más por el tratamiento farmacológico recibido. Un estudio en Brasil reportó un 6,7% de sangrados durante la hospitalización (159).

Aunque los resultados sobre la evolución de los pacientes jóvenes son variados, la mayoría de las publicaciones confirman un buen pronóstico. Sin embargo, estos pacientes presentan elevados porcentajes de nuevas revascularizaciones coronarias, quizás debido a una enfermedad más agresiva con alta carga ateroesclerótica. Por lo tanto, se debe reflexionar si el TMO utilizado en estos pacientes es suficiente para controlar la enfermedad precoz, o si, por lo contrario, se deben implementar medidas farmacológicas más agresivas y que abarquen un espectro más amplio. Podrían prescribirse inhibidores del PCSK9 desde el alta hospitalaria para mantener las concentraciones de lipoproteínas lo más bajas posibles, así como añadir tratamientos complementarios como el ácido fólico o vitaminas B_6 o B_{12} para disminuir los niveles de homocisteína, o bien utilizar colchicina a dosis bajas para disminuir el proceso inflamatorio que rodea a la EAC, entre otros. Estás medidas farmacológicas por sí solas no son suficientes, ya que deben ir acompañadas de cambios en los hábitos de vida que ayuden a frenar el desarrollo de la enfermedad; deberán ser diseñados específicamente para este grupo de pacientes poniendo el foco de atención en la educación para la salud, y supervisados por sus profesionales sanitarios, garantizando una adecuada adherencia a las mismas, para poder detectar y atajar cualquier desviación en la situación clínica del paciente.

5.12. Pacientes MINOCA

Existe un subgrupo de pacientes que presentan IM sin tener una obstrucción en las arterias coronarias y, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, fueron asignados al grupo control. El diagnóstico de MINOCA indica que hay un mecanismo isquémico de daño del miocito (1). Las etiologías que pueden explicarlo podrían ser varias, como la rotura de una placa ateroesclerótica y la trombosis coronaria o bien el espasmo coronario y la disección coronaria espontánea, entre otras (160). La prevalencia de MINOCA oscila entre 5%-25% (161), siendo en población general más próximo al 10% (160). Sin embargo, la población joven es la más afectada, pues en nuestro estudio alcanza un 20,4% y en el estudio de Rallidis et al. fue de 18,3% en ≤35 años (46). La indicación más habitual para la coronariografía fue el SCA, siendo de forma mayoritaria el SCASEST con troponina elevada.

Al separar la muestra en pacientes con EAC, MINOCA y controles, y analizar las características basales de los tres grupos, se encuentran

diferencias significativas para tabaquismo, dislipemia e HFEC. Por tanto, el perfil de riesgo de los pacientes MINOCA es muy similar a los que presentan obstrucción coronaria. Además, se observan unos mayores porcentajes para el consumo de drogas, junto con una mayor presencia del género femenino, aunque no muestra significancia estadística, de manera similar a otros trabajos (162). Al evaluar las variables cuantitativas observamos diferencias entre las lipoproteínas, pero éstas son significativas entre los pacientes con EAC y los controles. Al revisar la bibliografía, Daniel et al. reportó valores de LDL más bajos para el grupo MINOCA que para los controles sanos (163), y otra investigación también presentó unos valores más bajos de los pacientes MINOCA frente a los sujetos con EAC (46). En nuestro estudio, el perfil lipídico y otros factores de riesgo clásicos se asemejan más a los pacientes con EAC que al grupo control. Estas discrepancias pueden estar motivadas por las características de nuestra población, que presenta los valores más altos para las diferentes concentraciones de lipoproteínas en la bibliografía examinada.

La estancia hospitalaria fue similar a los pacientes con EAC, lo cual puede ser debido a la realización de pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico. Al evaluar el tratamiento farmacológico al alta hospitalaria, se confirmaron diferencias significativas para varios de los tratamientos, destacando el uso de bloqueantes de los canales de calcio, frente a los otros dos grupos. El motivo puede ser debido al control y prevención del vasoespasmo coronario y minimizar la sintomatología anginosa, así como la prevención de eventos adversos. Estudios recientes en población general han demostrado el beneficio de prescribir IECAs o ARA II, medicación poco presente en nuestro estudio, que junto con estatinas y betabloqueantes logran mejorar la supervivencia y la recurrencia de IAM en los pacientes MINOCA, no encontrando beneficio para el tratamiento con antiagregantes (164).

Durante el seguimiento, el pronóstico de MACE en estos pacientes fue más de cuatro veces mayor que en el grupo control, levemente peor que los pacientes con EAC. Hay muy pocas investigaciones que aporten información sobre el seguimiento de estos pacientes jóvenes con diagnóstico de MINOCA. El estudio de Radillis et al. encontró mejor pronóstico para estos pacientes que para los que presentaban enfermedad obstructiva (93). Sin embargo, los resultados del *VIRGO study* hacen referencia a un pronóstico similar entre ambos grupos (162), lo que concuerda con nuestro trabajo y con una revisión bibliográfica en población general (165). Por lo tanto, si estos pacientes presentan una evolución similar a los pacientes con enfermedad obstructiva, se deberán implementar un TMO, junto con un seguimiento clínico más estrecho que se debería protocolizar, al igual que a los pacientes con EAC obstructiva. Los peores valores pronósticos en el seguimiento

pueden verse afectados por una relajación en las medidas de prevención secundaria, dada la percepción del médico y del paciente de ser una entidad benigna al no presentar estenosis significativas. coronaria.

5.13. Aprendizaje automático para predecir MACE

Los modelos de AA tienen una buena capacidad discriminatoria, especialmente el clasificador de *Random Forest* para predecir MACE. Los métodos de AA superaron de forma mayoritaria a la RL, lo que dio lugar a una mejora significativa de la reclasificación neta para MACE durante el seguimiento. Existen varias explicaciones posibles para las mejoras en la capacidad predictiva de los enfoques de AA como por ejemplo, los enfoques de *Random Forest*, que pueden incorporar interacciones no lineales de alto orden entre los predictores, que no se pueden abordar mediante el modelo de RL. Estos modelos incorporaron todas las variables disponibles, muchas de las cuales es poco probable que se incluyan en los modelos de regresión clásicas. La identificación preventiva de pacientes jóvenes de alto riesgo y toma de medidas más agresivas para controlar la enfermedad, junto con un seguimiento clínico más estrecho, podrían reducir la incidencia de MACE después de la coronariografía.

En nuestro estudio, las metodologías de AA, específicamente el enfoque de *Random Forest*, muestran el valor AUC más alto en los dos métodos, lo que confiere una alta capacidad predictiva. Esto ayudará a detectar a la mayoría de los pacientes jóvenes que, después de la angiografía coronaria, están en un alto riesgo de MACE, de manera similar a lo reportado por otros autores (166–168). Sin embargo, esta prueba tuvo una baja precisión, tal vez debido al bajo número de MACE ocurridos durante el periodo estudiado. Sería interesante realizar un estudio que analice de forma prospectiva la implementación de estos métodos de detección y su impacto en la reducción de MACE.

El modelo RF destaca que variables como glucosa, triglicérido e IMC parecen presentar más peso a la hora de padecer un MACE, lo que se correlaciona en parte con los resultados previamente presentados.

De acuerdo con estos resultados, podría ser de interés que el modelo de RF pudiese vincularse con la historia clínica electrónica, para incorporar automáticamente los datos al modelo y obtener una puntuación de riesgo estimada en el momento del alta hospitalaria. Esto ayudaría a una mejor gestión de los recursos disponibles, implementando las medidas de prevención secundarias previamente establecidas de acuerdo con el riesgo calculado.

Estas nuevas metodologías de análisis en nuestro estudio tienen varias limitaciones. Se trata de un estudio de un solo centro con un número limitado de casos. Además, el número de pacientes es pequeño en comparación con el número de variables medidas por paciente. Asimismo, el número de variables medidas es limitado debido al uso de una base de datos específica, por lo que muchas otras variables capturadas en la historia clínica electrónica de los pacientes no se han utilizado para el propósito de este análisis, y su inclusión podría mejorar el proceso de entrenamiento del algoritmo.

Nuestro análisis sugiere que las técnicas de AA proporcionan una mejor identificación y predicción de MACE en pacientes sometidos a angiografía coronaria, en comparación con la RL e incluso en una población reducida. El estudio promueve el papel potencial de la integración de AA en la práctica clínica diaria, para la identificación de pacientes jóvenes de alto riesgo después de la angiografía coronaria. La aplicación de estas técnicas podría ayudar a identificar a los individuos con mayor riesgo y así focalizar los esfuerzos en eso pacientes jóvenes, ayudando a los profesionales sanitarios a tomar decisiones más eficaces y eficientes.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6. Limitaciones y fortalezas

Dados los objetivos del trabajo y la baja incidencia de la enfermedad en la población estudiada, se ha decidido utilizar un diseño longitudinal de casos y controles anidado en una cohorte, lo que nos permite hacer inferencias sobre la causalidad y el pronóstico de la EAC en jóvenes, que implica la utilización de datos retrospectivos. Este hecho es una de las mayores limitaciones de la metodología utilizada. No obstante, al tratarse de datos recogidos en el momento de la coronariografía diagnóstica por diferentes profesionales sanitarios y con el rigor propio de datos que se incluirán en su historia clínica, entendemos minimizar el sesgo o el error sistemático en la recogida de información, dotando de una gran validez interna al estudio.

Otra de las limitaciones del estudio es su naturaleza unicentrica, lo que por un lado limita el tamaño muestral que se pueda obtener. Sin embargo, este trabajo presenta el mayor número de pacientes reclutados en España y se encuentra entre los mayores entre la bibliografía revisada. Por otro lado, al tratarse de un estudio unicentrico la población de estudio se limita al área de asistencia sanitaria del hospital, pero en el momento del estudio el hospital recibía a pacientes de Pontevedra, Ourense y Vigo, ayudando a una mayor diversidad dentro de la población gallega. Además, se han obtenido datos después de la coronariografía, sin apenas perdidas de sujetos durante un largo periodo de tiempo, dotando al estudio de una perspectiva amplia del pronóstico de estos individuos.

Uno de los principales desafíos que nos encontramos con este diseño, es asignar un grupo control adecuado. En el nuestro, se trata de pacientes del mismo grupo de edad, en la misma línea temporal, con un diagnóstico previo similar, que no han presentado EAC previa y un aspecto fundamental

es contar con coronariografía en todos ellos, obteniendo el diagnóstico clínico mediante la prueba de referencia. Por todo ello, conseguimos una homogeneidad entre ambos grupos no descrita en la bibliografía. Sin embargo, es posible que los pacientes sometidos a una coronariografía sin presentar EAC pueden mostrar una prevalencia de factores de riesgo mayor que la población de jóvenes general, por lo que quizás algunos de nuestros resultados podrían estar infraestimados.

Una de las limitaciones que se han detectado durante el estudio es el bajo porcentaje de pacientes que presentaban un estudio de los diferentes factores de riesgo de nuevo diagnóstico, lo que ha impedido hacer inferencia para estos valores. A raíz de este hallazgo, desde la Unidad de Investigación Cardiovascular del Área Sanitaria de Vigo y con el apoyo del Biobanco del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, se ha comenzado una investigación en la que se están recogiendo las muestras biológicas de los pacientes ≤40 años, que acuden a realizarse una coronariografía para estudiar los nuevos marcadores de riesgo y realizar análisis genéticos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7. Conclusiones

1. La EAC entre los jóvenes alcanza la mayor incidencia a los 37 año, afectando de manera preferente al género masculino.
2. La manifestación más habitual entre los pacientes jóvenes con EAC es el dolor de pecho típico, presentándose la enfermedad de forma mayoritaria como SCACEST con afectación de la arteria descendente anterior.
3. Los pacientes con EAC presentan también un mayor número de lesiones angiográficamente no significativas que los pacientes del grupo control.
4. La EAC significativa en la población joven muestra una baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, de los cuales sólo tres (hábito tabáquico, dislipemia e HFEC) presentan significancia estadística. No obstante, estos provocan un alto impacto en la manifestación prematura de la enfermedad.
5. Entre los factores de riesgo cardiovascular de los jóvenes españoles que se someten a un cateterismo, se ha detectado una mayor concentración de lipoproteínas y una menor proporción para HTA y DM, en comparación con poblaciones jóvenes de otros países.
6. Los niveles altos de lipoproteína de alta densidad se han posicionado como un factor protector frente a EAC prematura.
7. El consumo de drogas o abuso de alcohol no se han asociado a padecer EAC prematura. Si bien, los usuarios de estas sustancias tienen más riesgo de someterse a una coronariografía que los no consumidores.
8. El tratamiento farmacológico al alta difiere entre grupos, ajustándose a las recomendaciones de las Guías de práctica clínica para EAC. El

grupo control presenta una mayor proporción de bloqueantes de los canales de calcio probablemente para la prevención del vasoespasmo coronario.

9. Los pacientes con EAC tienen tres veces más riesgo de presentar un MACE en el seguimiento que los pacientes del grupo control. Principalmente de sufrir nueva revascularización coronaria.
10. Presentar un MACE durante el seguimiento se ha asociado con una mayor prevalencia de dislipemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus y una FEVI reducida.
11. Los pacientes MINOCA manifiestan la enfermedad en el contexto del SCASEST con troponinas elevadas y con una distribución de factores de riesgo similar a los sujetos con EAC.
12. Los pacientes con el diagnóstico de MINOCA presentan un riesgo de padecer un evento adverso cuatro veces superior a los individuos de su mismo grupo. Por lo tanto, tienen un riesgo similar al de los pacientes con EAC.
13. Las técnicas de aprendizaje automático, específicamente *Ramdon Forest*, han demostrado mayor capacidad de predecir MACE que las técnicas tradicionales como la regresión logística.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8. Bibliografía

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Unidos E, Chaitman BR, Unidos E, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/ American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association. Rev Esp Cardiol. 2019;72(1):1–27.
2. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation. 2003 Oct;108(14):1664–72.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST: Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes . Rev Esp Cardiol. 2015;68(12):1125.e1-1125.e64.
4. Agüero F, Dégano 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(1):e53722.
5. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among united states soldiers killed in action in korea: preliminary report. J Am Med Assoc. 1953;152(12):1090–3.
6. Holman RL. Atherosclerosis--a pediatric nutrition problem? Am J Clin Nutr. 1961;9:565–9.
7. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: Implications of the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) study. Circulation. 2008;117(9):1216–27.

8. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998 Jun;338(23):1650–6.
9. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):230–40.
10. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. N Engl J Med. 1984 Nov;311(18):1144–7.
11. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. Vol. 135, Circulation. 2017. 146–603.
12. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. BMJ. 2012 Jan;344:e356.
13. Koch MB, Davidsen M, Andersen L V, Juel K, Jensen GB. Increasing prevalence despite decreasing incidence of ischaemic heart disease and myocardial infarction. A national register based perspective in Denmark, 1980-2009. Eur J Prev Cardiol. 2015 Feb;22(2):189–95.
14. Ferreira-gonza I. The Epidemiology of Coronary Heart Disease. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):139–44.
15. González-Pliego JA, Gutiérrez-Díaz GI, Celis A, Gudiño-Amezcua DA. Registro de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST en un centro hospitalario de tercer nivel de atención (estudio RESCATA-SEST). Arch Cardiol Mex. 2014;84(2):92–9.
16. Trzeciak P, Desperak P, Ciślak A, Hawranek M, Gąsior M. Clinical characteristics, and in-hospital and long-term outcomes of stable angina treatment in patients below and over 40 years of age (from the PRESAGE registry). Kardiol Pol. 2018;76(1):186–94.
17. Raparelli V, Elharram M, Shimony A, Eisenberg MJ, Cheema AN, Pilote L. Myocardial Infarction With No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients With Premature Presentation. Can J Cardiol. 2018;34(4):468–76.
18. Cid Álvarez AB, Rodríguez Leor O, Moreno R, Pérez de Prado A. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 28th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2018). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019 Dec;72(12):1043–53.
19. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. Eur Hear Netw. 2017;94–100.

20. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. Eur Heart J. 2013;34(39):3017–27.
21. INE. Defunciones según la Causa de Muerte 2018. Inst Nac estadística. 2019;CIE-10:1–8.
22. Heron M. Deaths: Leading causes for 2017. Natl Vital Stat Reports. 2019;68(6).
23. Meliga E, De Benedictis M, Gagnor A, Belli R, Scrocca I, Lombardi P, et al. Long-term outcomes of percutaneous coronary interventions with stent implantation in patients ≤40 years old. Am J Cardiol. 2012;109(12):1717–21.
24. Cole JH, Miller III JI, Sperling LS, Weintraub WS, Atlanta F, J.H. C, et al. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. J Am Coll Cardiol. 2003;41(4):521–8.
25. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018;40(2):87–165.
26. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med. 2012 Sep;367(11):991–1001.
27. Sobolev BG, Fradet G, Kuramoto L, Rogula B. The occurrence of adverse events in relation to time after registration for coronary artery bypass surgery: a population-based observational study. J Cardiothorac Surg. 2013 Apr;8:74.
28. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;41(3):407–77.
29. Singh B, Singh A, Goyal A, Chhabra S, Tandon R, Aslam N, et al. The Prevalence, Clinical Spectrum and the Long Term Outcome of ST-segment Elevation Myocardial Infarction in Young - A Prospective Observational Study. Cardiovasc Revascularization Med. 2019;20(5):387–91.
30. Meirhaeghe A, Montaye M, Biasch K, Huo Yung Kai S, Moitry M, Amouyel P, et al. Coronary heart disease incidence still decreased between 2006 and 2014 in France, except in young age groups: Results from the French MONICA registries. Eur J Prev Cardiol. 2020;1–9.
31. Anjum M, Zaman M, Ullah F. Are Their Young Coronaries Old Enough? Angiographic Findings in Young Patients With Acute Myocardial Infarction. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2019;31(2):151–5.
32. Khoury S, Soleman M, Margolis G, Barashi R, Rozenbaum Z, Keren G, et al. Incidence, characteristics and outcomes in very young patients with ST segment elevation myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2020;31(2):103–8.

33. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Schreiner PJ, Strong JP, Tracy RE, et al. Comparison of coronary heart disease risk factors in autopsied young adults from the PDAY Study with living young adults from the CARDIA study. Cardiovasc Pathol. 2007;16(3):151–8.
34. Page RL 2nd, Ghushchyan V, Gifford B, Read RA, Raut M, Crivera C, et al. The economic burden of acute coronary syndromes for employees and their dependents: medical and productivity costs. J Occup Environ Med. 2013 Jul;55(7):761–7.
35. Tsai RJ, Lai HY, Ni CF, Tsao SM, Lan GY, Hsieh KLC. Young adult cardiovascular diseases: a single center coronary computed tomography angiography study. Clin Imaging. 2018;52:343–9.
36. Prajapati J, Jain S, Virpariya K, Rawal J, Joshi H, Sharma K, et al. Novel atherosclerotic risk factors and angiographic profile of young gujarati patients with acute coronary syndrome. J Assoc Physicians India. 2014;62:584–8.
37. 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(4):217–25.
38. Maroszyńska-Dmoch EM, Wozakowska-Kapłon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: A single centre study. Kardiol Pol. 2016;74(4):314–21.
39. Ge J, Li J, Yu H, Hou B. Hypertension Is an Independent Predictor of Multivessel Coronary Artery Disease in Young Adults with Acute Coronary Syndrome. Int J Hypertens. 2018;2018.
40. Cetin MS, Cetin EHO, Akdi A, Aras D, Topaloglu S, Temizhan A, et al. Platelet distribution width and plateletcrit: Novel biomarkers of ST elevation myocardial infarction in young patients. Kardiol Pol. 2017;75(10):1005–12.
41. Raffield LM, Ellis J, Olson NC, Duan Q, Li J, Durda P, et al. Genome-wide association study of homocysteine in African Americans from the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Coronary Artery Risk in Young Adults study. J Hum Genet. 2018;63(3):327–37.
42. Ellis KL, Pang J, Chieng D, Bell DA, Burnett JR, Schultz CJ, et al. Elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in the coronary care unit: Between Scylla and Charybdis. Clin Cardiol. 2018;41(3):378–84.
43. Fournier JA, Cabezón S, Cayuela A, Ballesteros SM, Cortacero JAP, Díaz De La Llera LS. Long-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤40 years of age. Am J Cardiol. 2004;94(8):989–92.
44. van Loon JE, de Maat MPM, Deckers JW, van Domburg RT, Leebeek FWG. Prognostic markers in young patients with premature coronary heart disease. Atherosclerosis. 2012 Sep;224(1):213–7.
45. Leviner DB, Witberg G, Sharon A, Boulos Y, Barsheshet A, Sharoni E, et al. Long-term Outcomes of Contemporary Coronary Revascularization by

Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in Young Adults. Isr Med Assoc J. 2019 Dec;12(21):817–22.

46. Rallidis LS, Gialeraki A, Triantafyllis AS, Tsirebolos G, Liakos G, Moutsatsou P, et al. Characteristics and Long-Term Prognosis of Patients ≤35 Years of Age with ST Segment Elevation Myocardial Infarction and "Normal or Near Normal" Coronary Arteries. Am J Cardiol. 2017;120(5):740–6.
47. Huang Z, Chan TM, Dong W. MACE prediction of acute coronary syndrome via boosted resampling classification using electronic medical records. J Biomed Inform. 2017;66:161–70.
48. Dorado-Díaz PI, Sampedro-Gómez J, Vicente-Palacios V, Sánchez PL. Applications of Artificial Intelligence in Cardiology. The Future is Already Here. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019 Dec;72(12):1065–75.
49. Last JM. A Dictionary of Public Health. Oxford University Press; 2007.
50. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. J Am Coll Cardiol. 2007 May;49(20):2013–20.
51. Fortini F, Vieceli Dalla Sega F, Caliceti C, Lambertini E, Pannuti A, Peiffer DS, et al. Estrogen-mediated protection against coronary heart disease: The role of the Notch pathway. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;189:87–100.
52. Ling P, Rong X, Hao G, Dong Y. Shrank support vector clustering. Proc Int Jt Conf Neural Networks. 2014;2:452–9.
53. Breiman L. ST4_Method_Random_Forest. Mach Learn. 2001;45(1):5–32.
54. Rennie JDM, Shih L, Teevan J, Karger D. Tackling the Poor Assumptions of Naive Bayes Text Classifiers. Proceedings, Twent Int Conf Mach Learn. 2003;2(1973):616–23.
55. Trevor Hastie; Robert Tibshirani; Jerome Friedman. The Elements of Statistical Learning Data Mining, Inference, and Prediction. Second. Springer, editor. 1988. 764.
56. Saito T, Rehmsmeier M. The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets. PLoS One. 2015;10(3):1–21.
57. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988 Sep;44(3):837–45.
58. Mark Stevenson with contributions from Telmo Nunes and Cord Heuer and Jonathon Marshall and Javier Sanchez and Ron Thornton and Jeno Reiczigel and Jim Robison-Cox and Paola Sebastiani and Peter Solymos and Kazuki Yoshida and Geoff Jones and Sarah Pirikahu. epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data. 2020.

59. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics. 2011 Mar;12:77.
60. Grau J, Grosse I, Keilwagen J. PRROC: Computing and visualizing Precision-recall and receiver operating characteristic curves in R. Bioinformatics. 2015;31(15):2595–7.
61. Essebag V, Genest J, Suissa S, Pilote L. The nested case-control study in cardiology. Am Heart J. 2003;146(4):581–90.
62. Andrés E, León M, Cordero A, Magallón Botaya R, Magán P, Luengo E, et al. Factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida asociados a la aparición prematura de infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol. 2011;64(6):527–9.
63. Esteban MR, Montero SM, Sánchez JJA, Hernández HP, Pérez JJG, Afonso JH, et al. Acute Coronary Syndrome in the Young: Clinical Characteristics, Risk Factors and Prognosis. Open Cardiovasc Med J. 2014;8(1):61–7.
64. Tini G, Proietti G, Casenghi M, Colopi M, Bontempi K, Autore C, et al. Long-Term Outcome of Acute Coronary Syndromes in Young Patients. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2017;24(1):77–84.
65. Fournier JA, Sánchez A, Quero J, Fernández-Cortacero JAP, González-Barrero A. Myocardial infraction in men aged 40 years or less: A prospective clinical-angiographic study. Clin Cardiol. 1996;19(8):631–6.
66. Mahjoob MP, Sadeghi S, Khanaman HF, Naderian M, Khaheshi I. Comparison of coronary risk factors and angiographic findings in younger and older patients with significant coronary artery disease. Rom J Intern Med. 2018;56(2):90–5.
67. Valdés Martín A, Estany ER, Martínez Benítez P, Chipi Rodríguez Y, Reyes Navia G, Echevarría Sifontes LA. Caracterización del síndrome coronario agudo en adultos menores de 45 años de una institución especializada en la Habana, Cuba, entre 2013 y 2014. Rev los Estud Med la Univ Ind Santander Médicas UIS. 2015;28(3):281–90.
68. Puricel S, Lehner C, Oberhänsli M, Rutz T, Togni M, Stadelmann M, et al. Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years--aetiologies, baseline characteristics and long-term clinical outcome. Swiss Med Wkly. 2013;143(July):1–8.
69. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer J-CC, Windecker S, Urban P, Niedermaier G, et al. Acute coronary syndromes in young patients: Presentation, treatment and outcome. Int J Cardiol. 2011;148(3):300–4.
70. Trzeciak P, Gierlotka M, Poloński L, Gąsior M. Treatment and outcomes of patients under 40 years of age with acute myocardial infarction in Poland in 2009–2013: an analysis from the PL-ACS registry. Polish Arch Intern Med. 2017;127(10):666–73.

71. Ruiz Pizarro V, Palacios-Rubio J, Cruz-Utrilla A, García-Arribas D, Pérez-Vizcayno MJ, Fernández-Ortiz A, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients ≤35 Years of Age. Am J Cardiol. 2019;123(6):889–93.
72. Khan S, Phulukdaree A, Ramkaran P, Moodley D, Chuturgoon AA. The Arg72 variant of the p53 functional polymorphism (rs1042522) is associated with coronary artery disease in young South Africans of Indian ancestry. Gene. 2016;593(2):261–4.
73. Isordia-Salas I, Martínez-Marino M, Alberti-Minutti P, Ricardo-Moreno MT, Castro-Calvo R, Santiago-Germán D, et al. Genetic Polymorphisms Associated with Thrombotic Disease Comparison of Two Territories: Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. Dis Markers. 2019;2019.
74. Yamac AH, Uysal O, Ismailoglu Z, Ertürk M, Celikten M, Bacaksiz A, et al. Premature Myocardial Infarction: Genetic Variations in SIRT1 Affect Disease Susceptibility. Cardiol Res Pract. 2019;2019.
75. Balogh L, Katona É, Mezei ZA, Kállai J, Gindele R, Édes I, et al. Effect of factor XIII levels and polymorphisms on the risk of myocardial infarction in young patients. Mol Cell Biochem. 2018;448(1–2):199–209.
76. HAN GX, XIA L, LI SS, JIN QH, SONG Y, SHEN H, et al. The Association between the C5263T Mutation in the Mitochondrial ND2 Gene and Coronary Heart Disease among Young Chinese Han People. Biomed Environ Sci. 2017;30(4):280–7.
77. Arós F, Estruch R. Mediterranean diet and cardiovascular prevention. Rev Esp Cardiol. 2013;66(10):771–4.
78. Rodríguez-Martín C, Garcia-Ortiz L, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez C, Lugones-Sanchez A, Martin-Cantera MS, et al. The Relationship of the Atlantic Diet with Cardiovascular Risk Factors and Markers of Arterial Stiffness in Adults without Cardiovascular Disease. Nutrients. 2019 Mar;11(4).
79. McCourt HJ, Draffin CR, Woodside J V., Cardwell CR, Young IS, Hunter SJ, et al. Dietary patterns and cardiovascular risk factors in adolescents and young adults: The Northern Ireland Young Hearts Project. Br J Nutr. 2014;112(10):1685–98.
80. Gadiraju T V., Patel Y, Gaziano JM, Djoussé L. Fried food consumption and cardiovascular health: A review of current evidence. Nutrients. 2015;7(10):8424–30.
81. Zobel EH, Hansen TW, Rossing P, von Scholten BJ. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. Curr Obes Rep. 2016 Dec;5(4):449–55.
82. Liu W, Mukku VK, Liu YY, Shi DM, Zhao YX, Zhou YJ. Long-term follow up of percutaneous coronary intervention of coronary artery disease in women ≤45 years of age. Am J Cardiol. 2013;112(7):918–22.
83. Dreyer RP, Sciria C, Spatz ES, Safdar B, D'Onofrio G, Krumholz HM. Young women with acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(2).

84. Gupta A, Barrabes JA, Strait K, Bueno H, Porta-Sánchez A, Gabriel Acosta-Vélez J, et al. Sex differences in timeliness of reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction by initial electrocardiographic characteristics. J Am Heart Assoc. 2018;7(6):1–12.
85. Alkhawam H, Sogomonian R, El-Hunjul M, Kabach M, Syed U, Vyas N, et al. Risk factors for coronary artery disease and acute coronary syndrome in patients ≤40 years old. Future Cardiol. 2016;12(5):545–52.
86. Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B, Whiting P, Thokala P, Joore M, et al. High-sensitivity troponin assays for the early rule-out or diagnosis of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2015 Jun;19(44):1–234.
87. Chhabra ST, Kaur T, Masson S, Soni RK, Bansal N, Takkar B, et al. Early onset ACS: An age based clinico-epidemiologic and angiographic comparison. Atherosclerosis. 2018;279:45–51.
88. Callachan EL, Alsheikh-Ali AA, Wallis LA. Analysis of risk factors, presentation, and in-hospital events of very young patients presenting with ST-elevation myocardial infarction ST-elevation myocardial infarction. J Saudi Hear Assoc. 2017;29(4):270–5.
89. Norsa'adah B, Che-Muzaini CM. Association of co-morbidity and treatment with the complications of acute coronary syndrome in young patients less than 45 years. Malaysian J Med Sci. 2018;25(1):42–52.
90. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. Ann Epidemiol. 1993 Jul;3(4):417–24.
91. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA. 1998 Jan;279(2):119–24.
92. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, et al. Smoking and Atherosclerosis: Mechanisms of Disease and New Therapeutic Approaches [Internet]. Vol. 21, Current Medicinal Chemistry. 2014. p. 3936–48.
93. Rallidis LS, Pavlakis G. The fundamental importance of smoking cessation in those with premature ST-segment elevation acute myocardial infarction. Curr Opin Cardiol. 2016 Sep;31(5):531–6.
94. Czernin J, Waldherr C. Cigarette smoking and coronary blood flow. Prog Cardiovasc Dis. 2003;45(5):395–404.
95. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Mar;34(3):509–15.
96. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Jul;33(7):1460–7.

97. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovi D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. BMJ. 2018;360.
98. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2003;46(1):11–29.
99. Wittlinger T, Seifert C, Simonis G, Gerlach M, Strasser RH. Prognosis in myocardial infarction of young patients: Results of a prospective registry. Int J Cardiol. 2020;300:1–6.
100. Sinha SK, Krishna V, Thakur R, Kumar A, Mishra V, Jha MJ, et al. Acute myocardial infarction in very young adults: A clinical presentation, risk factors, hospital outcome index, and their angiographic characteristics in north India-AMIYA study. ARYA Atheroscler. 2017;13(2):79–87.
101. Yang J, Biery DW, Singh A, Divakaran S, DeFilippis EM, Wu WY, et al. Risk Factors and Outcomes of Very Young Adults Who Experience Myocardial Infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. Am J Med [Internet]. 2019; Available from: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.020
102. Pillay AK, Naidoo DP. Atherosclerotic disease is the predominant aetiology of acute coronary syndrome in young adults. Cardiovasc J Afr. 2018;29(1):36–42.
103. Morillas PJ, Cabadés A, Bertomeu V, Echanove I, Colomina F, Cebrián J, et al. Infarto agudo de miocardio en pacientes menores de 45 años. Rev Esp Cardiol. 2002;55(11):1124–31.
104. Zgheib H, Al Souky N, El Majzoub I, Wakil C, Sweidan K, Kaddoura R, et al. Comparison of outcomes in ST-elevation myocardial infarction according to age. Am J Emerg Med [Internet]. 2019; Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.023
105. Perrone J, Hollander JE, De Roos F, Berenson GS. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults [4] (multiple letters). N Engl J Med. 1998;339(15):1083–4.
106. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. Curr Opin Lipidol. 2016 Oct;27(5):473–83.
107. Prajapati J, Joshi H, Sahoo S, Virpariya K, Parmar M, Shah K. AGE-related differences of novel atherosclerotic risk factors and angiographic profile among Gujarati acute coronary syndrome patients. J Clin Diagnostic Res. 2015;9(6):OC05–9.
108. Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. Pathology. 2019 Feb;51(2):142–7.
109. Meliga E, De Benedictis M, Gagnor A, Belli R, Scrocca I, Lombardi P, et al. Long-term outcomes of percutaneous coronary interventions with stent implantation in patients ≤40 years old. Am J Cardiol. 2012 Jun;109(12):1717–21.

110. ROSE G. Familial Patterns in Ischaemic Heart Disease. Br J Prev Soc Med. 1964;18:75–80.
111. Scheffold T, Kullmann S, Huge A, Binner P, Ochs HR, Schöls W, et al. Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: A multicenter registry. BMC Cardiovasc Disord. 2011;11.
112. Wilkins JT, Gidding S, Liu K, Ning H, Polak JF, Lloyd-Jones DM. Associations between a parental history of premature cardiovascular disease and coronary artery calcium and carotid intima-media thickness: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(5):601–7.
113. Deora S, Kumar T, Ramalingam R, Manjunath CN. Demographic and angiographic profile in premature cases of acute coronary syndrome: Analysis of 820 young patients from South India. Cardiovasc Diagn Ther. 2016;6(3):193–8.
114. Silberberg JS, Wlodarczyk J, Fryer J, Robertson R, Hensley MJ. Risk associated with various definitions of family history of coronary heart disease the newcastle family history study II. Am J Epidemiol. 1998;147(12):1133–9.
115. Mathiew-Quirós Á. GACETA MÉDICA DE MÉXICO ARTÍCULO ORIGINAL Correspondencia. Gac Med Mex [Internet]. 2017;153:297–304.
116. Basoor A, Cotant JF, Randhawa G, Janjua M, Badshah A, DeGregorio M, et al. High prevalence of obesity in young patients with ST elevation myocardial infarction. Am Heart Hosp J. 2011;9(1):E37-40.
117. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72(13):1506–31.
118. Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Malvar Pintos A, Suanzes Hernández J, Hervada Vidal X. [How many kids are there with excess weight? What information should be published?]. Rev Esp Salud Publica. 2018 Jun;92.
119. Mladěnka P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. Med Res Rev. 2018;38(4):1332–403.
120. Palacios-Martí A. Informe sobre drogas 2018. Minist sanidad, Consum y bienestar Soc [Internet]. 2018;1–27.
121. EMCDDA. Informe Europeo sobre Drogas [Internet]. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2019.
122. Burillo Putze G, Borreguero León J, Vallbona Afonso E, Vera González A, Fernández Rodríguez J, García Dopico J, et al. Consumo de cocaína y su relación con patología cardiaca y traumática atendida en un servicio de urgencias. Emergencias Rev la Soc Española Med Urgencias y Emergencias. 2008;20(6):380–4.

123. Kim ST, Park T. Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health. Int J Mol Sci. 2019;20(3):1–22.
124. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Enjuanes-Grau C, Blanco-Palacios G, Angeles Pérez-Carrillo M de L, Burillo-Putze G. [Oxidative stress and inflammatory markers in cocaine users with acute coronary syndrome]. Med Clin (Barc). 2010 Feb;134(4):152–5.
125. Rodríguez-Esteban M, Mesa-Fumero J, Facenda-Lorenzo M, Dorta-Macías C, Ramos-López M, Soriano-Vela E. Síndrome coronario agudo y cocaína. Med Clin (Barc). 2009;133(4):132–4.
126. Salihu HM, Salemi JL, Aggarwal A, Steele BF, Pepper RC, Mogos MF, et al. Opioid Drug Use and Acute Cardiac Events Among Pregnant Women in the United States. Am J Med. 2018 Jan;131(1):64-71.
127. Aslibekyan S, Levitan EB, Mittleman MA. Prevalent cocaine use and myocardial infarction. Am J Cardiol. 2008 Oct;102(8):966–9.
128. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, Gupta A, Collins BL, Biery D, et al. Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults With Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2018;71(22):2540–51.
129. Franz CA, Frishman WH. Marijuana Use and Cardiovascular Disease. Cardiol Rev. 2016;24(4):158–62.
130. Auer R, Sidney S, Goff D, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Allen NB, et al. Lifetime marijuana use and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Addiction. 2018;113(5):845–56.
131. Burt JR, Agha AM, Yacoub B, Zahergivar A, Pepe J. Marijuana use and coronary artery disease in young adults. PLoS One [Internet]. 2020;15(1):e0228326. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228326
132. Chami T, Kim CH. Cannabis Abuse and Elevated Risk of Myocardial Infarction in the Young: A Population-Based Study. Mayo Clin Proc. 2019;94(8):1647–9.
133. Ghosh M, Naderi S. Cannabis and Cardiovascular Disease. Curr Atheroscler Rep. 2019 Apr;21(6):21.
134. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: A clinical review. Eur Heart J. 2014;35(21):1365–72.
135. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Depression and coronary artery disease: is there a platelet link? Mayo Clin Proc. 2007 Nov;82(11):1366–8.
136. Brouwers C, Mommersteeg PMC, Nyklíček I, Pelle AJ, Westerhuis BLWJJM, Szabó BM, et al. Positive affect dimensions and their association with inflammatory biomarkers in patients with chronic heart failure. Biol Psychol. 2013 Feb;92(2):220–6.
137. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud España 2017. Informe monográfico de Salud Mental. Ens 2017-2018. 2017;21–5.
138. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events

among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J. 2006 Dec;27(23):2763–74.
139. Vautrin E, Jean A-EBP, Fourny M, Marlière S, Vanzetto G, Bouvaist H, et al. Sex differences in coronary artery lesions and in-hospital outcomes for patients with ST-segment elevation myocardial infarction under the age of 45. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. 2019 Dec;
140. Wittlinger T, Seifert C, Simonis G, Gerlach M, Strasser RH. Prognosis in myocardial infarction of young patients: Results of a prospective registry. Int J Cardiol. 2020 Feb;300:1–6.
141. Colkesen AY, Acil T, Demircan S, Sezgin AT, Muderrisoglu H. Coronary lesion type, location, and characteristics of acute ST elevation myocardial infarction in young adults under 35 years of age. Coron Artery Dis. 2008;
142. Ahmed S, Khowaja S, Khowaja S, Ashraf T, Aamir K, Batra MK, et al. Differences in Angiographic Profile and Immediate Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention in Otherwise Risk-Free Young Male Smokers. Cureus. 2020;12(6).
143. Ge J, Li J, Dong B, Ning X, Hou B. Determinants of angiographic thrombus burden and impact of thrombus aspiration on outcome in young patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93(5):E269–76.
144. Hou F, Zhou Y, Liu W, Yang S, Wang Z, Ma X, et al. Characteristics of culprit lesions in young patients with metabolic syndrome and classic cardiovascular risk factors. Exp Ther Med. 2020 Apr;19(4):2766–72.
145. Abdulla J, Barlera S, Latini R, Kjoller-Hansen L, Sogaard P, Christensen E, et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail. 2007 Feb;9(2):129–35.
146. Palla M, Briasoulis A, Siddiqui F, Alesh I, Afonso L. Long (>12 Months) and Short (<6 Months) Versus Standard Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ther. 2017;24(4):e468–76.
147. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or Culprit-Only Revascularization for Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Feb;10(4):315–24.
148. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, et al. Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial. J Am Coll Cardiol. 2016 Jan;67(3):264–72.

149. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. Ann Intern Med. 2003 May;138(10):777–86.
150. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. N Engl J Med. 2015 Apr;372(15):1389–98.
151. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Rokoss MJ, Gao P, Meeks B, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. Lancet (London, England). 2016 Jan;387(10014):127–35.
152. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. A Brief History of Coronary Artery Stents. Vol. 71, Revista espanola de cardiologia (English ed.). Spain; 2018. p. 312–9.
153. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. Circulation. 2007 Mar;115(11):1440–55.
154. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representa. G Ital Cardiol (Rome). 2017;18(7):547–612.
155. Gao B, Zhang Z, Qian J, Cao C, Hua X, Chu M, et al. The Use of Calcium Channel Blockers in the Treatment of Coronary Spasm and Atrioventricular Block. Cell Biochem Biophys. 2015 Jun;72(2):527–31.
156. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2018 Sep;392(10152):1036–46.
157. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2940–8.
158. Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, et al. Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (≤40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. J Cardiol [Internet]. 2014;64(3):171–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.12.005
159. Soeiro A de M, Fernandes FL ourenç., Soeiro MC arolin. F de A, Serrano CV icent., Oliveira MT de. Clinical characteristics and long-term progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil. Einstein (Sao Paulo). 2015;13(3):370–5.
160. Niccoli G, Camici PG. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: what is the prognosis? Eur Hear J Suppl. 2020;22(Supplement_E):E40–5.

161. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: Mechanisms and management. Eur Heart J. 2015;36(8):475–81.
162. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): Results from the VIRGO study. J Am Heart Assoc. 2018;7(13).
163. Daniel M, Ekenbäck C, Agewall S, Brolin EB, Caidahl K, Cederlund K, et al. Risk Factors and Markers for Acute Myocardial Infarction With Angiographically Normal Coronary Arteries. Am J Cardiol. 2015 Sep;116(6):838–44.
164. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. Circulation. 2017 Apr;135(16):1481–9.
165. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. Circulation. 2015;131(10):861–70.
166. Zack CJ, Senecal C, Kinar Y, Metzger Y, Bar-Sinai Y, Widmer RJ, et al. Leveraging Machine Learning Techniques to Forecast Patient Prognosis After Percutaneous Coronary Intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2019 Jul;12(14):1304–11.
167. Mortazavi BJ, Downing NS, Bucholz EM, Dharmarajan K, Manhapra A, Li S-X, et al. Analysis of Machine Learning Techniques for Heart Failure Readmissions. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016 Nov;9(6):629–40.
168. Al-Mallah MH, Elshawi R, Ahmed AM, Qureshi WT, Brawner CA, Blaha MJ, et al. Using Machine Learning to Define the Association between Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality (from the Henry Ford Exercise Testing Project). Am J Cardiol. 2017 Dec;120(11):2078–84.

9. ANEXO I: Dictamen avorable del Comité de Ética

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel. 881 546425; ceic@sergas.es

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 22/09/2015 el estudio:

Título: Cardiopatía isquémica diagnosticada por coronariografía en pacientes jóvenes: Análisis de los factores de riesgo tradicionales, de nuevo diagnóstico y su impacto en el pronóstico a largo plazo
Promotor: *Pablo Juan Salvadores*
Tipo de estudio:Outros
Version: Versión 1.0
Código de Registro: 2015/506

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio **por el/la investigador/a del centro:**

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Vigo	Pablo Juan Salvadores

En Vigo, a 05 de octubre de 2015
La secretaria



USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA