



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD

**INFLUENCIA DE LA EXPOSICIÓN A LA POLUCIÓN AMBIENTAL SOBRE LOS
MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y EL TAMAÑO DEL INFARTO EN
PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL
SEGMENTO ST TRATADOS SATISFACTORIAMENTE CON ANGIOPLASTIA
PRIMARIA**

DÑA. LAURA DÍAZ-CHIRÓN SÁNCHEZ



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD

**INFLUENCIA DE LA EXPOSICIÓN A LA POLUCIÓN AMBIENTAL SOBRE LOS
MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y EL TAMAÑO DEL INFARTO EN
PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL
SEGMENTO ST TRATADOS SATISFACTORIAMENTE CON ANGIOPLASTIA
PRIMARIA**

DÑA. LAURA DÍAZ-CHIRÓN SÁNCHEZ

Directores:

Pablo Avanzas Fernández

Luis Negral Álvarez



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

| 1.- Título de la Tesis | |
|--|---|
| Español/Otro Idioma: | Inglés: |
| Influencia de la exposición a la polución ambiental sobre los marcadores de inflamación y el tamaño del infarto en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST tratados satisfactoriamente con angioplastia primaria. | Influence of exposure to environmental pollution on markers of inflammation and infarct size in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome successfully treated with primary angioplasty. |

| 2.- Autor | |
|--|----------------------|
| Nombre: Laura Díaz-Chirón Sánchez | DNI/Pasaporte/NIE: ✓ |
| Programa de Doctorado: Ciencias de la salud | |
| Órgano responsable: Comisión académica del programa de ciencias de la salud. | |

FOR-MAT-VOA-010 (Reg. 2018)

RESUMEN (en español)

| |
|---|
| <p>Justificación y objetivos: La contaminación ambiental ha sido propuesta como un nuevo factor de riesgo cardiovascular modificable. El presente estudio analiza la influencia de la exposición a contaminantes del aire sobre los marcadores inflamatorios de glóbulos blancos en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y evalúa si dicha exposición influye en el tamaño del infarto de miocardio.</p> |
|---|



Pacientes y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 236 pacientes ingresados por SCACEST. Se analizaron los valores medios diarios de los contaminantes atmosféricos desde el día anterior hasta 7 días antes del ingreso. La población de estudio se estratificó según el tamaño del infarto, en función de la mediana del valor máximo de troponina.

Resultados: Se analizaron un total de 216 pacientes, divididos en dos grupos de 108 sujetos cada uno, según la mediana del valor pico de troponina. Los pacientes con infartos extensos presentaron cocientes de leucocitos, neutrófilos y neutrófilos/linfocitos comparativamente más altos. Además, 7 días antes del ingreso estuvieron expuestos a mayores concentraciones de dióxido de azufre ($9,7 \pm 4,1$ versus $8,4 \pm 3,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$; $p = 0,009$) y menores concentraciones de ozono ($33,8 \pm 13,7$ versus $38,6 \pm 14,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$; $p = 0,014$). El análisis multivariante mostró que los niveles de dióxido de azufre (OR 1,12; IC 95% 1,031-1,21; $p = 0,007$) y la relación neutrófilos/linfocitos (OR 1,08; IC 95% 1,011-1,17; $p = 0,024$) fueron predictores independientes del tamaño del infarto.

Conclusiones: Los pacientes con infartos extensos presentaron niveles inflamatorios de glóbulos blancos más altos y habían estado expuestos a concentraciones más altas de dióxido de azufre en el aire ambiente.



RESUMEN (en inglés)

Rationale and aims: Ambient air pollution has been proposed as a new modifiable cardiovascular risk factor. The present study analyzes the influence of the exposure to air pollutants upon white cell inflammatory markers in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome and evaluates whether such exposure influences myocardial infarct size.

Patients and methods: A retrospective analysis was made of 236 patients admitted due to STEACS. The daily mean values of the air pollutants from the day before until 7 days before admission were analyzed. The study population was stratified according to infarct size, based on the median peak troponin value.

Results: A total of 216 patients were analyzed, divided into two groups of 108 subjects each, according to the median peak troponin value. The patients with extensive infarcts presented comparatively higher leukocyte, neutrophil and neutrophil/lymphocyte ratios. In addition, 7 days before admission, they were exposed to higher concentrations of sulfur dioxide (9.7 ± 4.1 versus 8.4 ± 3.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; $p = 0.009$) and lower concentrations of ozone (33.8 ± 13.7 versus 38.6 ± 14.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; $p = 0.014$). The multivariate analysis showed that sulfur dioxide levels (OR 1.12; 95% CI 1.031-1.21; $p = 0.007$) and neutrophil/lymphocyte ratio (OR 1.08; 95% CI 1.011-1.17; $p = 0.024$) were independent predictors of infarct size.

Conclusions: Patients with extensive infarcts presented higher white cell inflammatory levels and had been exposed to higher sulfur dioxide concentrations in the ambient air.

DEDICATORIA

A mis padres, Fernando y M^ª Luisa,
a mis hermanos, Fernando y Alicia,
y a Tiago, mi esposo,
por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mi director Pablo Avanzas por su confianza, apoyo y colaboración prestada en todo momento para hacer posible la realización de este proyecto.

A mi codirector Luis Negral y a Leonor Castrillón por facilitarme los datos de contaminación ambiental en Asturias y en especial a Luis Negral por ayudarme con la comprensión del gran mundo de la contaminación ambiental.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 13 |
| 1.1. DEFINICIÓN Y PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR | 13 |
| 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR | 15 |
| 1.3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD | 17 |
| 1.3.1 Situación en Europa | 19 |
| 1.3.2 Y en España, ¿cuál es la principal causa de muerte? | 22 |
| 1.4. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y MORTALIDAD | 24 |
| 1.5. MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS | 28 |
| 1.5.1 Aterosclerosis | 28 |
| 1.5.2 Ruptura de una placa vulnerable | 31 |
| 1.5.3 Formación del coágulo | 33 |
| 1.6. CLASIFICACIÓN DE LOS SCA | 37 |
| 1.7. FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS DE ENFERMEDAD CORONARIA | 38 |
| 1.8. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA | 41 |
| 1.8.1 Definición | 41 |
| 1.8.2 Principales contaminantes | 41 |
| 1.8.3 Mecanismos patogénicos de la contaminación atmosférica | 44 |
| A) Desde el pulmón al sistema cardiovascular | 46 |
| B) Efectos cardiovasculares | 48 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 51 |
| 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 52 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 53 |
| 4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO | 53 |
| 4.2. VARIABLES RECOGIDAS | 55 |
| 4.3. METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE DATOS DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA | 57 |
| 4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 61 |

| | |
|---|-----|
| 5. RESULTADOS | 63 |
| 5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO | 63 |
| 5.1.1 Características basales | 63 |
| 5.1.2 Variables analíticas | 67 |
| 5.1.3 Variables meteorológicas | 69 |
| 5.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN | 71 |
| 6. DISCUSIÓN | 72 |
| 7. CONCLUSIONES | 91 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 92 |
| 9. ANEXOS | 101 |
| ANEXO 1: EVOLUCIÓN DIARIA DE LOS CONTAMINANTES | 101 |
| ANEXO 2: TIEMPOS RELACIONADOS CON LA REVASCULARIZACIÓN | 104 |
| ANEXO 3: COMUNICACIONES/PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA PRESENTE | |
| TESIS DOCTORAL | 105 |

ABREVIATURAS

| | |
|--------|--|
| ACV | Accidente cerebrovascular |
| ADP | Adenosín difosfato |
| AEMET | Agencia Estatal de Meteorología |
| AI | Angina inestable |
| As | Arsénico |
| Cd | Cadmio |
| CI | Cardiopatía isquémica |
| CO | Monóxido de carbono |
| CTn | Troponina cardiaca |
| CV | Cardiovascular |
| DALY | Año de vida ajustado por discapacidad |
| DM | Diabetes mellitus |
| DL | Dislipemia |
| ECG | Electrocardiograma |
| EC | Enfermedad coronaria |
| ECV | Enfermedad cardiovascular |
| ESC | Sociedad Europea de Cardiología |
| ENT | Enfermedad no transmisible |
| EVP | Enfermedad vascular periférica |
| FA | Fibrilación auricular |
| FCE | Factor de crecimiento epidérmico |
| FT | Factor tisular |
| HDL | Lipoproteínas de alta densidad |
| HTA | Hipertensión arterial |
| HUCA | Hospital Universitario Central de Asturias |
| hscTnT | Troponina T ultrasensible |
| hsPCR | Proteína C reactiva ultrasensible |

| | |
|-----------------|---|
| IQ | Rango intercuartil |
| LDL-c | Lipoproteínas de baja densidad |
| Ni | Níquel |
| N/L | Índice neutrófilo/linfocito |
| NO | Óxido nítrico |
| NO ₂ | Dióxido de nitrógeno |
| NOx | Óxido de nitrógeno |
| NT-pro-BNP | Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B |
| O ₃ | Ozono |
| O ²⁻ | Superóxido |
| OCDE | Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PA | Presión arterial |
| Pb | Plomo |
| PCR | Proteína C reactiva |
| PIB | Producto interior bruto |
| PM | Partículas en suspensión |
| PM10 | Partículas en suspensión de menos de 10 micras de diámetro, definidas formalmente como partículas que pasan a través del cabezal de tamaño selectivo, definido en el método de referencia para el muestreo y la medición de PM10 de la norma UNE-EN 12341, para un diámetro aerodinámico de 10 µm con una eficiencia de corte del 50 % |
| PM2.5 | Partículas en suspensión de menos de 2.5 micras de diámetro, definidas formalmente como partículas que pasan a través del cabezal de tamaño selectivo, definido en el método de referencia para el muestreo y la medición de PM2.5 de la norma UNE-EN 12341, para un diámetro aerodinámico de 2.5 µm con una eficiencia de corte del 50 % |
| PM<0.1 | Partículas en suspensión ultrafinas de menos de 0.1 micras de diámetro |
| RMC | Resonancia magnética cardíaca |
| ROS | Especies reactivas de oxígeno |
| RR | Riesgo relativo |
| SCA | Síndrome coronario agudo |
| SCACEST | Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST |
| SCASEST | Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST |

| | |
|-----------------|------------------------------------|
| SNA | Sistema nervioso autónomo |
| SO ₂ | Dióxido de azufre |
| TLR | Receptor tipo Toll |
| TnI | Troponina I |
| TnT | Troponina T |
| UE | Unión Europea |
| VLDL | Lipoproteínas de muy baja densidad |
| VSMC | Células del músculo liso vascular |
| Vwf | Factor de Von Willebrand |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Inducción de aterosclerosis. | 14 |
| Figura 2. Incidencia estandarizada por edad de cardiopatía isquémica (CI) en los países miembros de la ESC (1990-2017). | 16 |
| Figura 3. Las 10 principales causas de muerte a nivel mundial en 2019. | 18 |
| Figura 4. Defunciones por causa para todas las edades en los países miembros de la ESC (según datos del 2019). | 19 |
| Figura 5. Años de vida ajustados por discapacidad estandarizados por edad debidos a enfermedades cardiovasculares en los países miembros de la ESC por sexo y estado de ingresos nacionales (2017). | 21 |
| Figura 6. Variación de las defunciones por enfermedades según el periodo de 2020. | 22 |
| Figura 7. A: Muertes por factores de riesgo a nivel mundial para mujeres en 2019. | |
| B: Muertes por factores de riesgo a nivel mundial para hombres en 2019. | 25 |
| Figura 8. A: DALYs atribuibles a factores de riesgo para mujeres en 2019. | |
| B: DALYs atribuibles a factores de riesgo para hombres en 2019. | 26 |
| Figura 9. Equilibrio hemostático local. | 29 |
| Figura 10. Esquema de formación de la placa aterosclerótica. | 30 |
| Figura 11. Imagen de placa vulnerable. | 32 |
| Figura 12. Esquema de formación de la trombosis de la placa aterosclerótica. | 34 |

| | |
|--|----|
| Figura 13. Esquema evolutivo de la placa de ateroma. | 35 |
| Figura 14. Diferencias entre los distintos SCA. | 37 |
| Figura 15. Factores de riesgo para el desarrollo de un SCA. | 38 |
| Figura 16. Efecto de múltiples factores de riesgo sobre la extensión de la aterosclerosis en la aorta y arterias coronarias en niños y adultos jóvenes. | 39 |
| Figura 17. Diferentes vías a través de las cuales el contacto entre las partículas y las células puede inducir estrés oxidativo. | 46 |
| Figura 18. Mecanismos por los cuáles las partículas pueden traslocarse del pulmón al sistema cardiovascular. | 47 |
| Figura 19. Respuestas fisiológicas a las partículas inhaladas. | 50 |
| Figura 20. Mapa de las diferentes áreas sanitarias del Principado de Asturias. | 53 |
| Figura 21. Ejemplo de evolución diaria del valor medio de PM10. | 62 |
| Figura 22. Relación tamaño del infarto con índice N/L. | 69 |
| Figura 23. Porcentaje de enfermedades no transmisibles atribuidas a cada factor de riesgo. | 74 |
| Figura 24. Forest plot que demuestra la asociación entre la ocurrencia de FA y NO ₂ , CO, SO ₂ . | 79 |
| Figura 25. Forest plot que demuestra la asociación entre la ocurrencia de FA y O ₃ y PM2.5. | 80 |
| Figura 26. Probabilidades relativas de arritmias ventriculares versus quintiles | |

| | |
|--|-----|
| de PM2.5, ≤ 3 días y > 3 días después de una arritmia previa. | 81 |
| Figura 27. Relación entre la puntuación de riesgo clínico y la predicción del tamaño del infarto al analizar hsTn, NT-pro-BNP, N/L. | 89 |
| Figura 28. Evolución diaria del valor medio de monóxido de nitrógeno. | 101 |
| Figura 29. Evolución diaria del valor medio de dióxido de azufre. | 101 |
| Figura 30. Evolución diaria del valor medio de dióxido de nitrógeno. | 101 |
| Figura 31. Evolución diaria del valor medio de monóxido de carbono. | 102 |
| Figura 32. Evolución diaria del valor medio de ozono. | 102 |
| Figura 33. Evolución diaria del valor medio de tolueno. | 102 |
| Figura 34. Evolución diaria del valor medio de xileno. | 103 |
| Figura 35. Evolución diaria del valor medio de benceno. | 103 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Niveles máximos de partículas en suspensión. | 57 |
| Tabla 2. Niveles máximos de O ₃ . | 57 |
| Tabla 3. Niveles máximos de SO ₂ . | 58 |
| Tabla 4. Niveles máximos de C ₆ H ₆ . | 58 |
| Tabla 5. Niveles máximos de CO. | 58 |
| Tabla 6. Niveles máximos de As, Cd, Ni y Pb. | 59 |
| Tabla 7. Niveles de calidad del aire. | 60 |
| Tabla 8. Ejemplo de valor medio de cada contaminante en los 7 días previos al ingreso de un grupo de pacientes. | 62 |
| Tabla 9. Características basales de toda la muestra. | 63 |
| Tabla 10. Pacientes clasificados según el tamaño enzimático del infarto. | 66 |
| Tabla 11. Resultados analíticos en pacientes clasificados según el tamaño del infarto enzimático. | 68 |
| Tabla 12. Datos sobre la contaminación atmosférica en el aire ambiente y las variables meteorológicas entre el día anterior y los 7 días anteriores al ingreso, para los 2 grupos de estudio. | 70 |
| Tabla 13. Predictores independientes de infarto de gran tamaño enzimático en 216 pacientes con SCACEST. | 71 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria de las arterias asociada con los lípidos y otras alteraciones metabólicas y es la principal causa de enfermedades cardiovasculares (ECV). La enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluye dos afecciones principales: la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (principalmente el ictus isquémico) ⁽¹⁾.

El proceso patológico que conduce a la aterosclerosis es complejo. Comúnmente se asocia con concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) que alteran la permeabilidad celular y afectan progresivamente a las paredes arteriales. Este sustrato promueve una respuesta inflamatoria en la que los monocitos circulantes se adhieren a las células endoteliales que, a su vez, expresan moléculas de adhesión y selectinas, aumentando la migración de monocitos al espacio subendotelial. Los monocitos, se convierten en macrófagos espumosos, ricos en ésteres de colesterol y ácidos grasos libres, que se infiltran en las paredes arteriales y causan una lesión de engrosamiento de la íntima patológica, que induce la conversión de la acumulación de lípidos en un núcleo necrótico. La placa aterosclerótica que contiene macrófagos espumosos es propensa a la fisura o rotura de la placa, lo cual lleva a la trombosis de la misma ⁽¹⁻³⁾ (Figura 1).

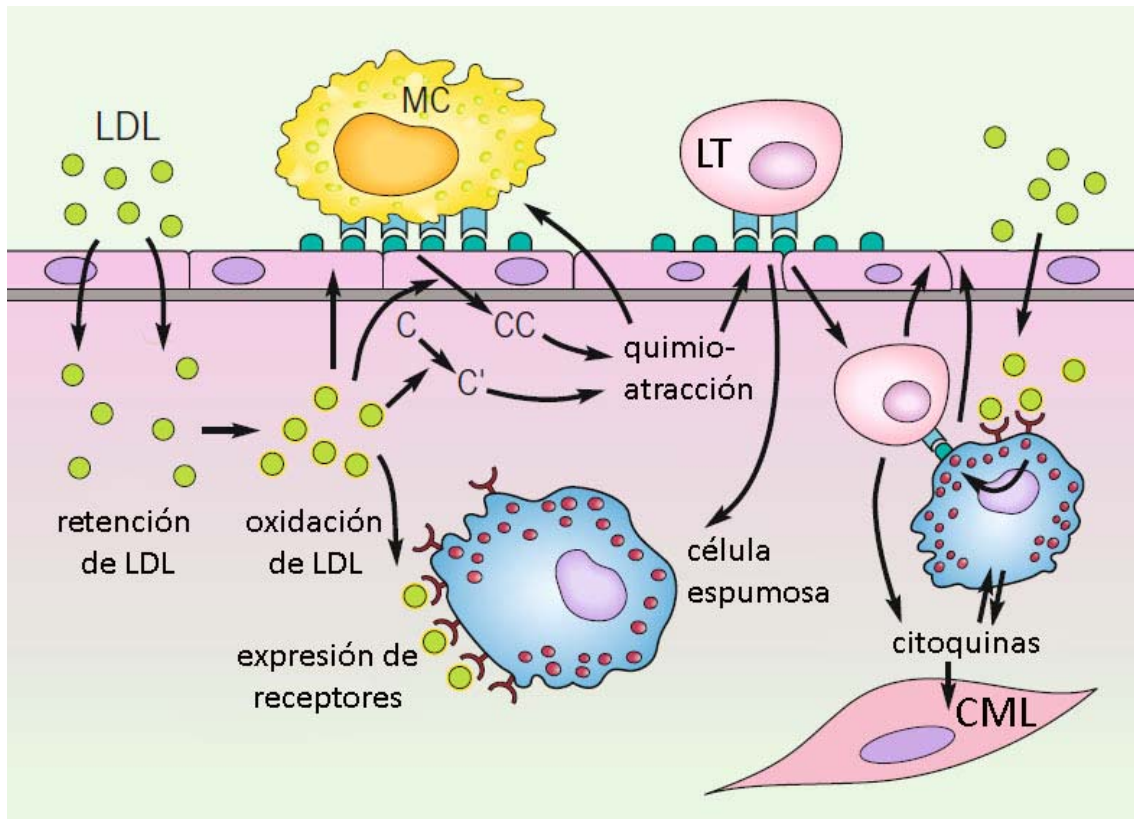


Figura 1. Inducción de aterosclerosis.

Las LDL se oxidan a través de la acción de radicales libres de oxígeno, generando lípidos proinflamatorios que inducen la expresión de moléculas de adhesión a nivel endotelial, la activación del complemento y la secreción de quimiocinas. Todo esto causa la adhesión y entrada de monocitos y linfocitos T. Estos monocitos se diferencian en macrófagos. Los macrófagos internalizan el LDL oxidado pasando a ser células espumosas. Los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos T, lo cual induce una reacción autoinmune con la producción de citoquinas proinflamatorias que inhiben el crecimiento de las células musculares lisas. LDL: lipoproteínas de baja densidad. MC: monocito. LT: linfocito T. CML: células musculares lisas. C': complemento activado. CC: quimiocinas. Modificado de Hansson et al.⁽³⁾

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las ECV son los trastornos más frecuentes que afectan a hombres y mujeres en toda Europa, y cada vez más en los países del norte de África y del Mediterráneo oriental ⁽⁴⁾. Esto supone un gran impacto social, en términos de costes directos e indirectos, relacionados con el absentismo, la pérdida de productividad y la mortalidad, lo cual supone que estos costes totales superan los de cualquier otro grupo de diagnóstico ⁽⁴⁻⁶⁾.

La **prevalencia** (describe el número de personas que actualmente tienen una enfermedad en particular en una población determinada. En el caso de eventos cardiovasculares agudos, como infarto de miocardio o ictus, significan el número de personas que viven en la población, que alguna vez han sufrido tal evento) de estos trastornos suponía aproximadamente 108,7 millones de personas en los países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en 2017⁽⁷⁾. Respecto a la estratificación por sexo, esta prevalencia es mayor en mujeres que hombres (55,7 millones frente a 52,9 millones). Si desglosamos por los diferentes fenotipos de ECV; nos encontramos que la mayor prevalencia es debida a la cardiopatía isquémica (CI) (con aproximadamente 34,9 millones)⁽⁷⁾, a diferencia del 2015 que era en su mayoría debido a enfermedad vascular periférica (EVP)⁽⁴⁾. De acuerdo al género, había menos mujeres afectadas de CI en comparación con los hombres (16,2 millones frente a 18,7 millones). Le sigue en prevalencia el ictus con 20,4 millones de personas afectadas; afectando en este caso más a mujeres que hombres (11,4 millones frente a 9,06 millones). Ya en penúltimo y último lugar respectivamente, están la EVP con 25,8 millones de personas y la fibrilación auricular (FA) con 10 millones ⁽⁷⁾.

En relación a la **incidencia** de las ECV, que se define como el número de casos nuevos en una población durante un tiempo determinado, proporcionando una medida de la aparición de la enfermedad (riesgo de padecer la enfermedad), hubo 19,9 millones de nuevos casos de ECV en los 54 países miembros de la ESC de los que se tenía datos en 2017, siendo la CI la manifestación

más incidente dentro de las ECV con 3,6 millones de casos nuevos. Si bien, entre 1990 y 2017, la mediana de incidencia estandarizada por edad de la CI por 100000 habitantes de los países miembros de la ESC disminuyó de 273,0 (IQ 201,6 - 335,5) a 176,3 (IQ 150,0 -238,0) (Figura 2). En el caso de la CI, la incidencia fue mayor en hombres que en mujeres (2 millones comparado con 1,6 millones), mientras que en el ictus (que hubo 2,3 millones de casos nuevos) fue similar en ambos sexos (1,2 millones de casos en mujeres y 1,1 millones en hombres) ⁽⁷⁾.

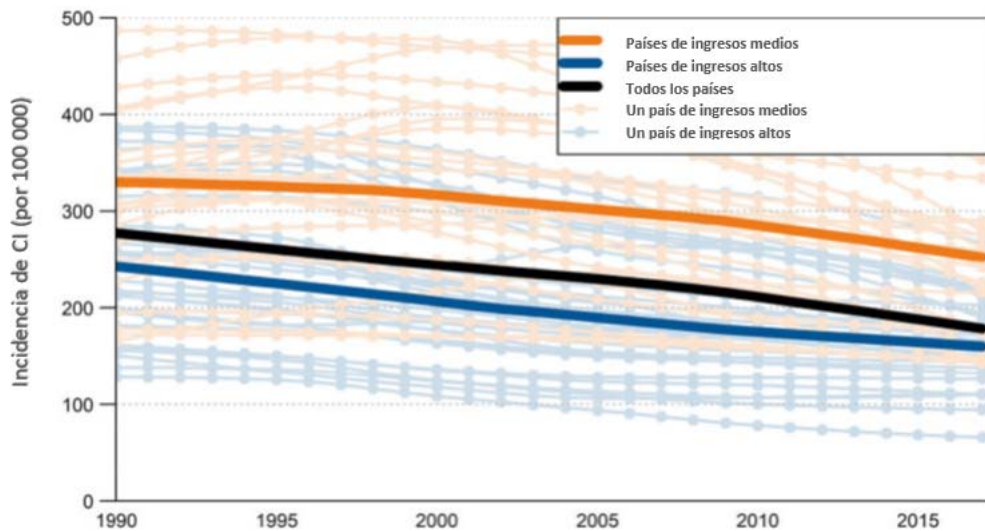


Figura 2. Incidencia estandarizada por edad de cardiopatía isquémica (CI) en los países miembros de la ESC (1990 2017). Modificada de Timmis et al. ⁽⁷⁾

1.3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD

Las principales causas de muerte a nivel mundial, en orden de número total de vidas perdidas, se agrupan en tres grandes categorías: cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular), respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infecciones de las vías respiratorias inferiores) y afecciones neonatales, que incluyen el nacimiento, asfixia y trauma al nacer, sepsis e infecciones neonatales y complicaciones del parto prematuro ⁽⁸⁾.

Pues bien, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial ^(8,9), según datos de la organización mundial de la salud (OMS); con la CI a la cabeza, con un total del 16% del total de muertes mundiales. Además, desde el año 2000, el mayor incremento en las muertes ha sido debido a esta enfermedad, aumentando en más de 2 millones a 8,9 millones de muertes en 2019. Se siguen por el accidente cerebrovascular y la EPOC, como segunda y tercera causas de muerte con un 11% y 6% del total de muertes respectivamente. Así mismo, cabe destacar que la diabetes mellitus (DM) se ha incorporado entre las 10 principales causas de muerte, debido a un aumento porcentual del 70% desde 2000; lo cual tiene importancia ya que como veremos más adelante es un factor de riesgo de ECV (Figura 3) ⁽⁸⁾.

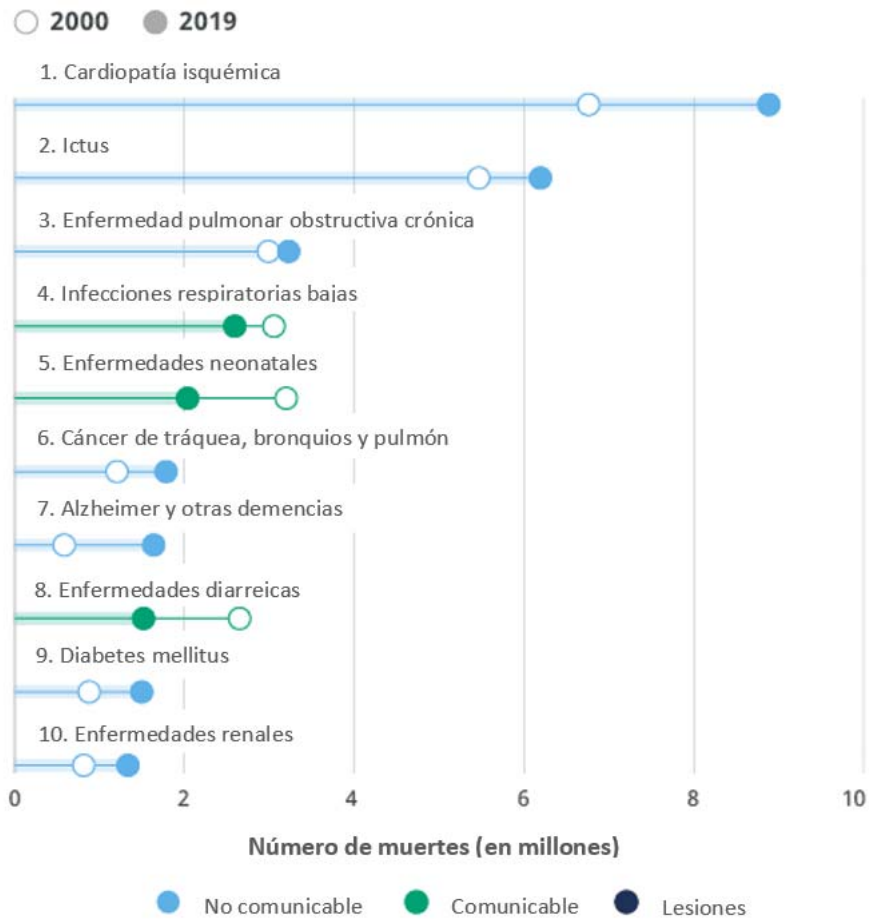


Figura 3. Las 10 principales causas de muerte a nivel mundial en 2019. Modificado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

1.3.1 Situación en Europa

A nivel europeo, las enfermedades cardiovasculares también son la causa más frecuente de muerte en los países miembros de la ESC, con 2,2 millones de muertes en mujeres (47%) y 1,9 millones en hombres (39%). De igual modo que a nivel mundial, en Europa la CI es la causa más frecuente de muerte de entre las ECV, representando el 38% de las muertes por ECV en mujeres y el 44% en hombres (Figura 4) ⁽⁷⁾.

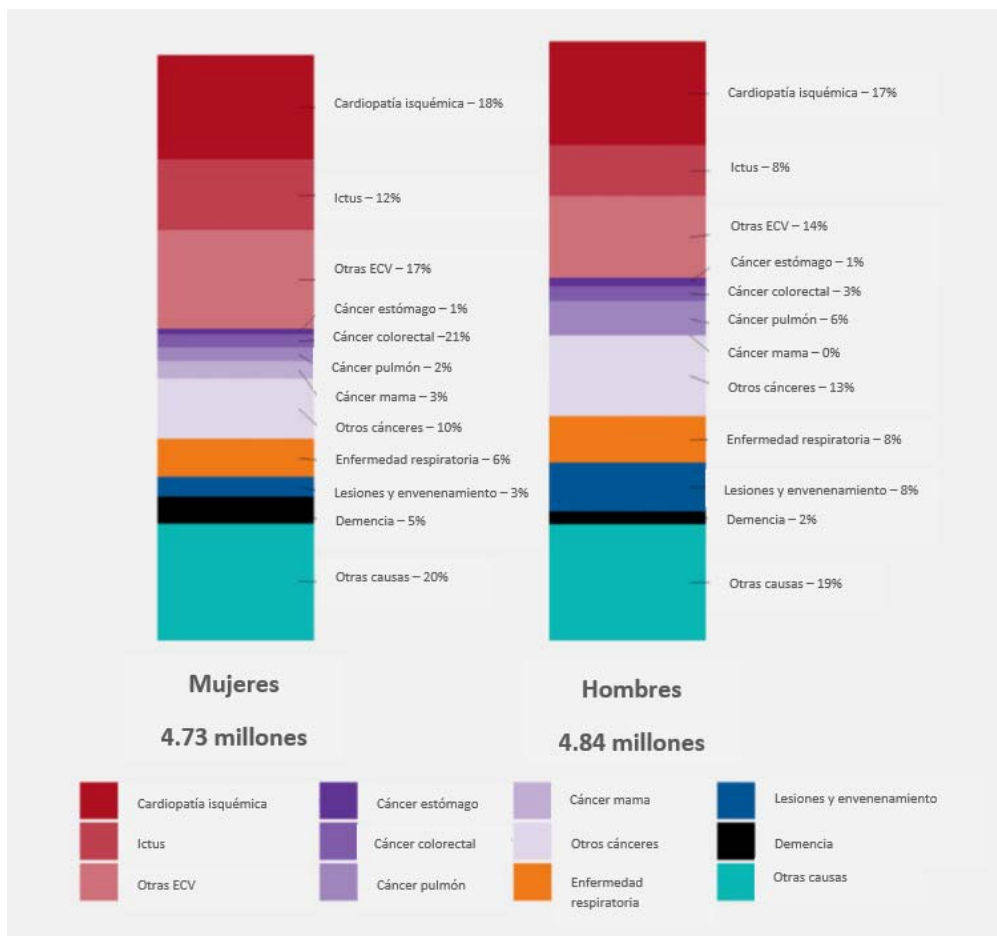


Figura 4. Defunciones por causa para todas las edades en los países miembros de la ESC

(según datos del 2019). Modificado de Timmis et al. ⁽⁷⁾

Un dato importante a tener en cuenta son las **muerres prematuras**. El riesgo de ECV aumenta con la edad y, a medida que las poblaciones viven más tiempo, esperamos que aumenten las

enfermedades asociadas o relacionadas con el envejecimiento; si bien los individuos que mueren prematuramente por ECV son de mayor preocupación, ya que sabemos que las ECV a menudo se pueden prevenir a edades más tempranas. Así pues, la mortalidad por ECV prematura es una métrica importante de la esperanza de vida no cumplida y representa una oportunidad para incrementar los esfuerzos de prevención ⁽⁷⁾.

Aunque no existe una definición estándar de muerte prematura, generalmente se aplica a las muertes que ocurren en personas menores de 65 o 75 años. En este caso vamos a definir como la muerte que ocurre antes de los 70 años. Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la causa más común de muerte prematura entre los hombres en los países miembros de la ESC, pero este no es el caso de las mujeres en las que el cáncer ahora causa más muertes prematuras que cualquier otra enfermedad ⁽⁷⁾.

Respecto a la morbilidad generada por las ECV, ésta se puede medir utilizando los años de vida ajustados por discapacidad (DALY). Los DALY son una medida compuesta de los años de vida perdidos debido a la muerte por una afección y los años vividos con discapacidad debido a una afección. Un DALY es, por lo tanto, equivalente a 1 año de vida sana perdida ⁽⁴⁾. La suma de estos DALY en la población, puede considerarse una medida de la brecha entre el estado de salud actual y una situación de salud ideal en la que toda la población vive hasta una edad avanzada, libre de enfermedades y discapacidades.

En 2017, la mediana del número de DALY estandarizados por edad debido a ECV fue de 4530 por 100.000 habitantes de los países miembros de la ESC. La CI y el accidente cerebrovascular fueron los principales contribuyentes a los DALY, representando el 54% y el 27% respectivamente. De acuerdo al nivel socioeconómico, la mediana de DALY estandarizados por edad por 100.000 personas debido a ECV fue mayor en los países de ingresos medios en comparación con los países de ingresos altos (7160 (IC 565 - 8115) frente a 2235 (IC 1896 - 3602)) (Figura 5) ⁽⁷⁾.

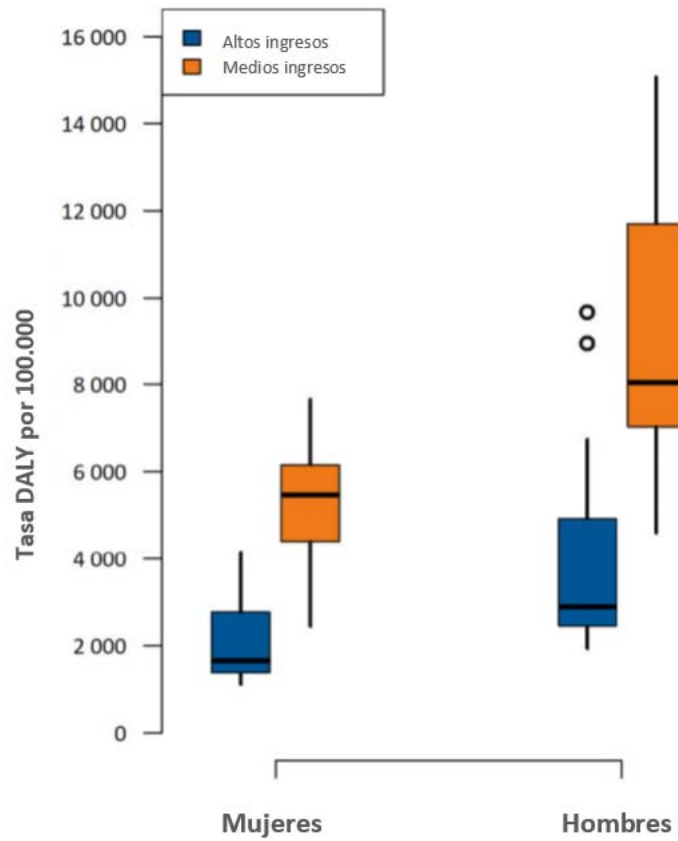


Figura 5. Años de vida ajustados por discapacidad estandarizados por edad debidos a enfermedades cardiovasculares en los países miembros de la ESC por sexo y estado de ingresos nacionales (2017). Modificado de Timmis et al. (7)

1.3.2 Y en España, ¿cuál es la principal causa de muerte?

Según el Instituto Nacional de Estadística, durante el periodo enero-mayo de 2020 se produjeron en España 231.041 defunciones (43.537 (23,3%) más que en el mismo periodo del año anterior). Las enfermedades cardiovasculares se mantuvieron como la primera causa de muerte, con el 23% del total (tasa de 112,2 fallecidos por cada 100.000 habitantes). En este caso, debido a la situación excepcional de pandemia, las enfermedades infecciosas, que incluyen la COVID-19, fueron la segunda causa de muerte con el 20,9% del total, superando a los tumores (segunda causa en los años previos). Si bien, el número de defunciones según enfermedad presenta distinta tendencia en los meses de enero y febrero respecto al periodo de marzo a mayo; aumentando en un 4% las defunciones por ECV en el segundo periodo (Figura 6) ⁽¹⁰⁾.

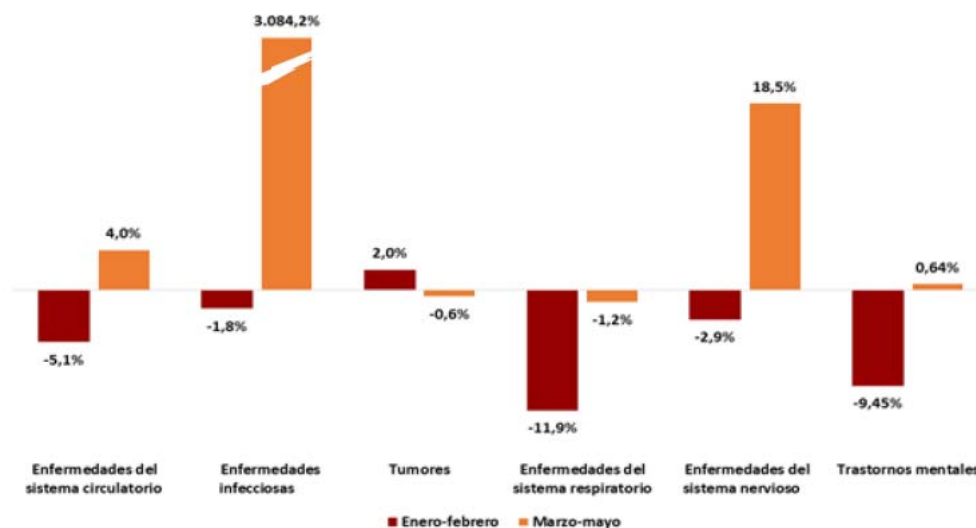


Figura 6. Variación de las defunciones por enfermedades según el periodo de 2020. Tomado de https://www.ine.es/prensa/edcm_ene_may_19_20.pdf

Según el sexo, las ECV fueron la primera causa de defunción en mujeres (118,8 muertes por cada 100.000 mujeres).

Y según comunidades autónomas, las mayores tasas brutas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares se registraron en el Principado de Asturias (165,1 fallecidos por 100.000 habitantes) ⁽¹⁰⁾.

1.4. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y MORTALIDAD

La Organización Mundial de la Salud sitúa la contaminación atmosférica como el mayor riesgo medioambiental para la salud a nivel mundial. La exposición a los contaminantes del aire puede afectar a la salud humana de diversas formas, lo que conduce a un aumento de la mortalidad y la morbilidad ⁽¹¹⁾. La OMS estima que los factores de riesgo ambientales conocidos causan al menos 13 millones de muertes cada año y aproximadamente una cuarta parte de la carga mundial de morbilidad. La contaminación del aire por sí sola causa alrededor de 6,5 millones de muertes al año, o una de cada ocho de todas las muertes. Además, las influencias humanas en el medio ambiente continúan creciendo; contribuyendo al cambio climático, considerado potencialmente la mayor amenaza para la salud global en el siglo XXI ⁽¹²⁾.

Las políticas para abordar la contaminación del aire generan una serie de beneficios para la salud humana, no solo a través de mejoras en la calidad del aire, sino también otros beneficios para la salud, como la prevención de lesiones o la habilitación de la actividad física. Por lo tanto, abordar la contaminación del aire ocupa un lugar destacado actualmente a nivel mundial ⁽¹¹⁾.

Según un estudio publicado en el Lancet en 2020, la contaminación ambiental se encuentra entre los cinco principales factores de riesgo de muerte tanto para las mujeres; con unos 2,92 millones de muertes (2,53 – 3,33) lo que supone un 11,3% de todas las mujeres fallecidas en 2019; como para los hombres, con unos 3,75 millones de muertes (3,31 – 4,24), lo que supone un 12,2% de todos los hombres fallecidos en 2019. Si hablamos en términos de DALYs, la contaminación ambiental también ocupa un lugar destacado, siendo el tercer y cuarto factor de riesgo en las mujeres y en los hombres, respectivamente ⁽¹³⁾ (Figura 7 y 8).

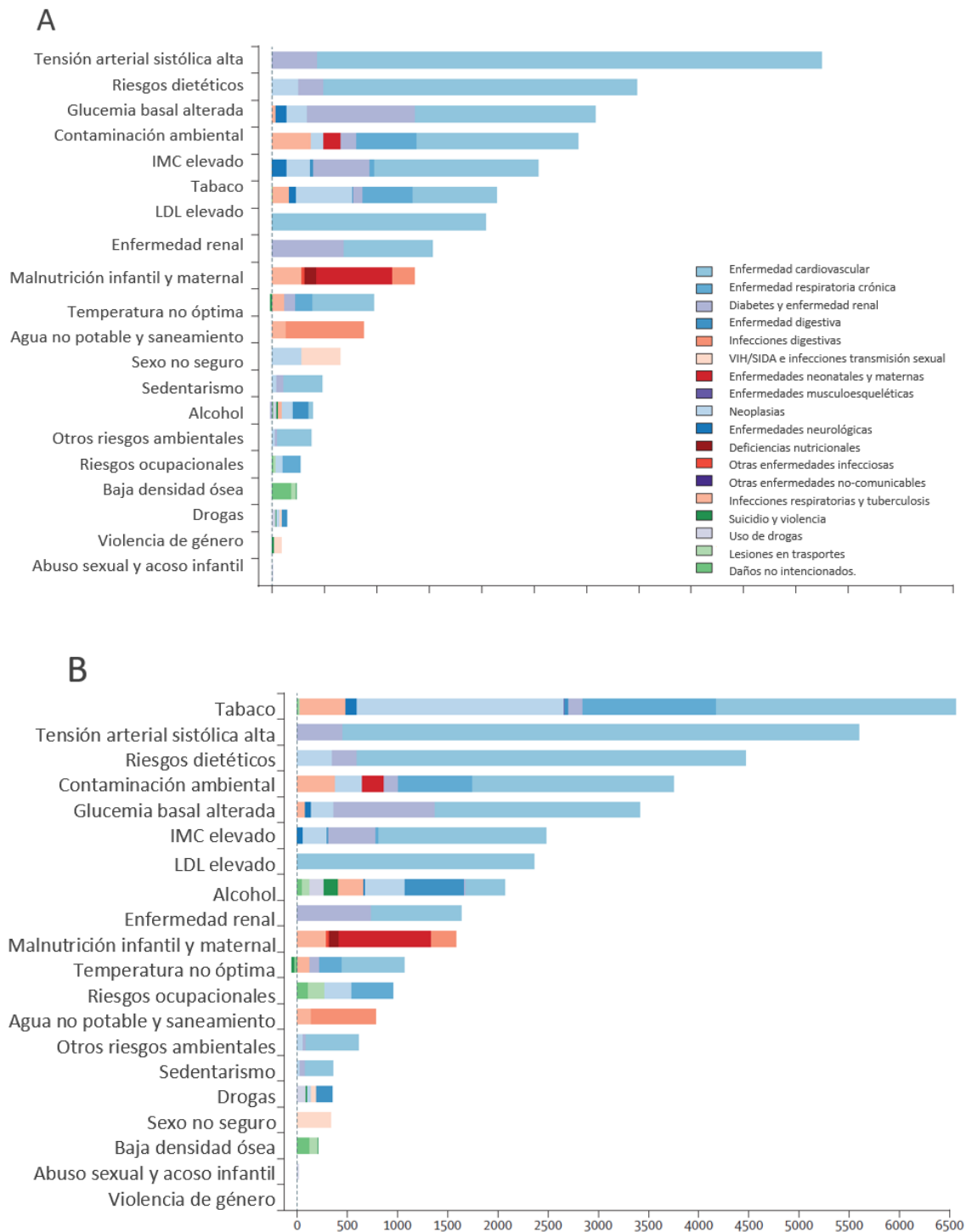


Figura 7. A: Muertes por factores de riesgo a nivel mundial para mujeres en 2019. B: Muertes por factores de riesgo a nivel mundial para hombres en 2019. Modificado de GBD 2019 Risk Factors Collaborators ⁽¹³⁾

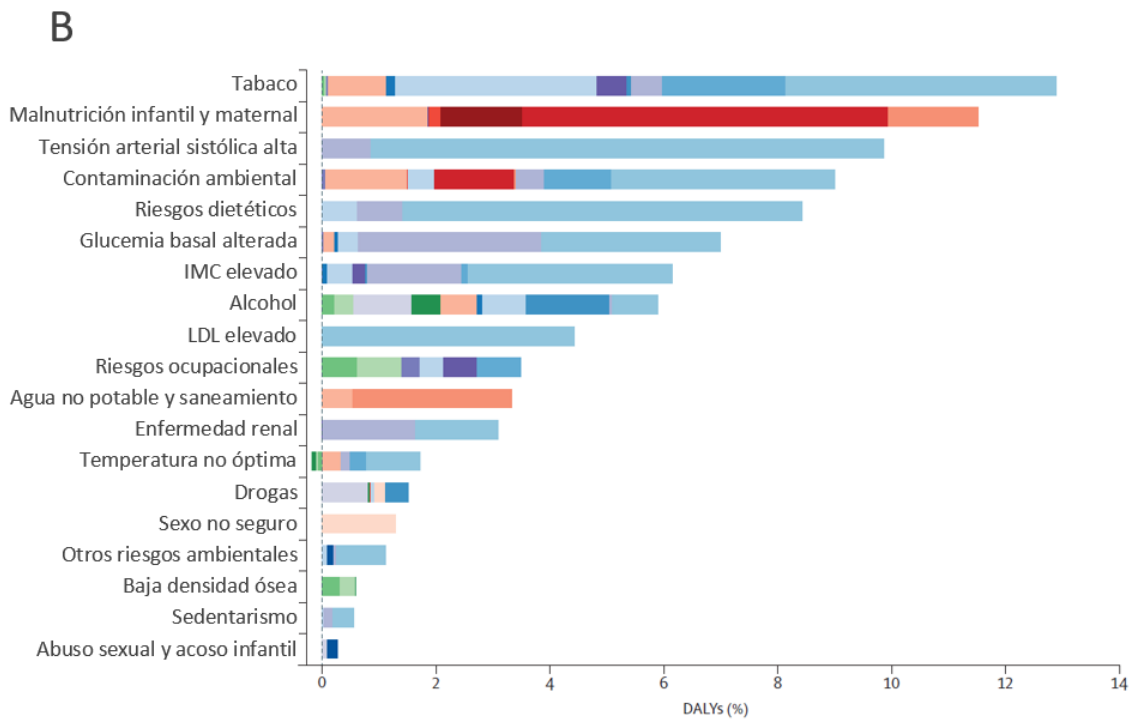
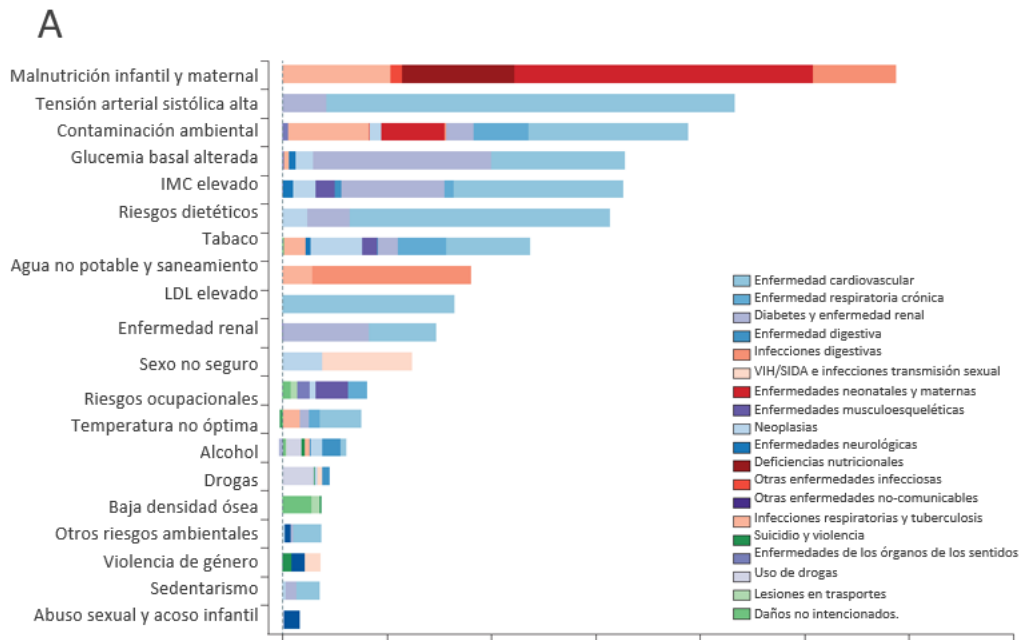


Figura 8. A: DALYs atribuibles a factores de riesgo para mujeres en 2019. B: DALYs atribuibles a factores de riesgo para hombres en 2019. Modificado de GBD 2019 Risk Factors Collaborators

Al igual que ocurre a nivel mundial, en Europa la contaminación atmosférica también es el mayor riesgo medioambiental para la salud. Aquí causa más de 1000 muertes prematuras de media al día, lo que supone más de diez veces el número de víctimas fatales por accidente de tráfico. Además, en 2015 hasta el 96% de los ciudadanos de la Unión Europea, residentes en zonas urbanas estaban expuestos a niveles de contaminantes atmosféricos, que son perjudiciales para la salud, según la OMS ⁽¹⁴⁾.

Así pues, las enfermedades cardíacas y los ictus causan el 80% de las muertes prematuras debidas a la contaminación atmosférica; por lo tanto, la disminución de los niveles de contaminación del aire de los países puede reducir la morbilidad y mortalidad derivada de ellas

⁽¹⁴⁾.

1.5. MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

1.5.1 Aterosclerosis

La aterosclerosis coronaria es el proceso subyacente en la mayoría de los síndromes coronarios agudos (SCA). En raras ocasiones, los SCA son causados por otras etiologías (arteritis, disección coronaria...)⁽¹⁵⁾. La aterosclerosis, es un proceso relativamente benigno de remodelación vascular lento, pero gradual; si bien puede complicarse abruptamente por la rotura o erosión de una placa aterosclerótica. De hecho, se sabe que la aterosclerosis coronaria se desarrolla en la infancia y la adolescencia; hechos que se desprende de la presencia de estrías de grasa observadas en el estudio Bogalusa, de individuos que murieron por traumatismo u otras causas no cardíacas⁽¹⁶⁾. Estas estrías progresan durante la adultez temprana; de hecho, en una serie de autopsias en el condado de Olmsted, el 83% de los adultos jóvenes (mediana de edad de 36 años) que murieron por causas no naturales ya tenían aterosclerosis y el 8% tenían enfermedad coronaria obstructiva^(15,17).

Cuando se producen condiciones patológicas (factores de riesgo, lesión mecánica, etc.), el endotelio se hace disfuncionante. La disfunción endotelial se caracteriza por un cambio en el patrón de síntesis y secreción de diferentes sustancias por parte del mismo (Figura 9); lo cual tiene 3 consecuencias. Primero, expone las proteínas de adhesión (como la selectina, la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y la molécula de adhesión de células vasculares), lo que facilita la activación de los monocitos y su adhesión al área disfuncional. En segundo lugar, mejora la activación y agregación de plaquetas. Estas plaquetas activadas (al liberar el contenido de sus gránulos α) sirven como mediadores inflamatorios, expresando diversos receptores que interactúan con los leucocitos y el endotelio activado, perpetuando el proceso patológico. Estas proteínas facilitan la localización y la internalización de los monocitos circulantes hacia el espacio subendotelial, donde se convierten en macrófagos. Finalmente, hay una mejora de la penetración de los lípidos circulantes en la íntima.

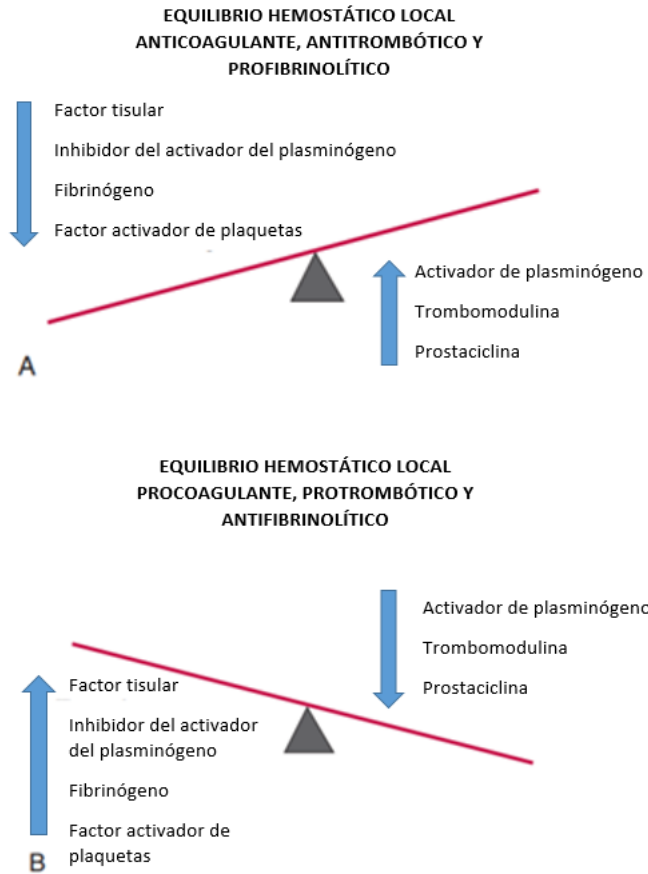


Figura 9. Equilibrio hemostático local. *A: En el endotelio normal, las moléculas anticoagulantes, profibrinolíticas y antitrombóticas (derecha) superan los factores antifibrinolíticos procoagulantes (izquierda). B: En el endotelio disfuncional, prevalecen los factores procoagulantes, protrombóticos y antifibrinolíticos, inclinando el equilibrio hacia un entorno que favorece la formación y estabilidad del coágulo. Modificado Libby et al.⁽¹⁸⁾*

La acumulación de colesterol juega un papel central en la aterogénesis. Las moléculas LDL se unen a los proteoglicanos del espacio subendotelial, donde sufren un proceso oxidativo. El colesterol oxidado es altamente tóxico, y como parte de un mecanismo de defensa, es fagocitado por los macrófagos de la pared del vaso. La presencia de los lípidos oxidados desencadena una serie de reacciones proinflamatorias a través de diferentes mediadores,

perpetuando la activación y el reclutamiento de monocitos, macrófagos y células inflamatorias. Los macrófagos, al envolver el material lipídico, se convierten en células espumosas ⁽¹⁵⁾.

Por lo general, el núcleo de la lesión está formado por células espumosas, que se separan de la sangre por las células del músculo liso vascular (VSMC) y el colágeno. El fallo de los macrófagos para eliminar el colesterol de la pared vascular promueve su muerte apoptótica, liberando colesterol a la pared vascular, induciendo la muerte apoptótica de VSMC y la expresión de sustancias inflamatorias como el factor tisular (FT), lo que hace que la lesión sea más trombogénica, y las metaloproteasas (enzimas que digieren el colágeno y crean una capa más delgada de placa); todo ello hace que las lesiones ateroscleróticas sean más propensas a la rotura (es la llamada placa vulnerable) ⁽¹⁵⁾ (Figura 10).

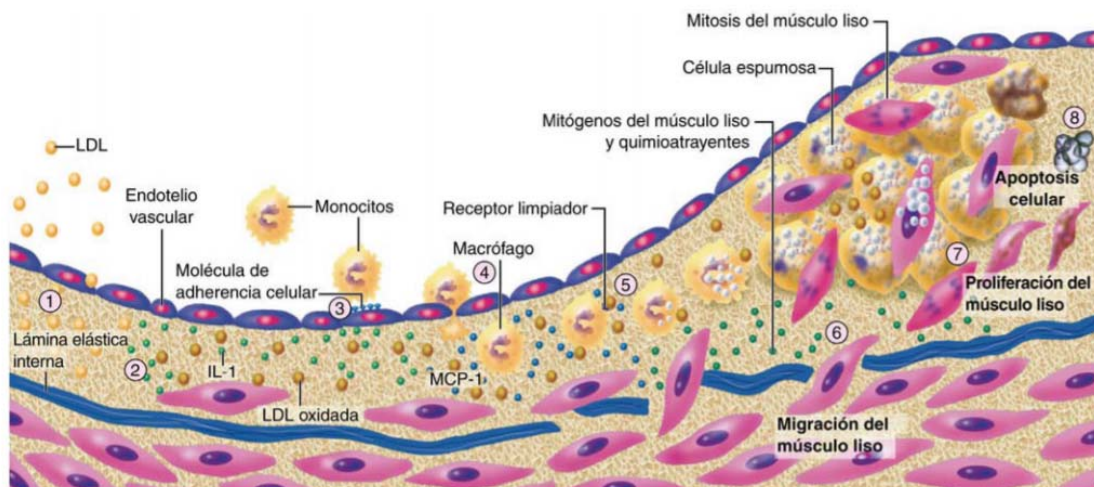


Figura 10. Esquema de formación de la placa aterosclerótica. 1. Acumulación de LDL en la íntima y oxidación de las mismas. 2. El estrés oxidativo, induce la producción local de citocinas (esferas verdes). 3. A su vez, las citocinas pueden aumentar la expresión de moléculas de adhesión en los leucocitos, favoreciendo su fijación, y de moléculas de quimiotaxina, que dirigen su migración hacia la íntima. 4. Cuando los monocitos de la sangre penetran en la pared arterial en respuesta a las citocinas quimiotácticas encuentran incitadores, como el factor estimulante

de las colonias de macrófagos, que pueden incrementar su expresión de receptores de antioxidantes. 5. Los receptores de antioxidantes intervienen en la captación de LDL oxidadas y fomentan el desarrollo de las células espumosas. Las células espumosas macrofágicas son una fuente de mediadores tales como nuevas citocinas y moléculas efectoras. 6. Las células musculares lisas (CML) migran desde la media a la íntima. 7. A continuación, las CML pueden dividirse y elaborar matriz extracelular, favoreciendo su acumulación en la placa aterosclerótica en crecimiento. De esta forma, la estría adiposa puede evolucionar hacia la lesión fibroadiposa. 8. En las últimas fases puede haber calcificación, mientras la fibrosis continúa, acompañada a veces de la muerte de las CML, llevando a la formación de una cápsula fibrosa acelular que rodea a un núcleo central rico en lípidos y en el que también puede haber células muertas o en vías de necrosis y sus restos. IL: interleucina; LDL: lipoproteína de baja densidad; MCP-1: proteína quimiotáctica de los monocitos. Tomado de Libby et al. ⁽¹⁸⁾

1.5.2 Ruptura de una placa vulnerable

La ruptura de una placa vulnerable es el evento iniciador en el 60–70% de los SCA, mientras que la erosión de la placa es responsable de la mayor parte del resto. Si bien, independientemente del mecanismo, la consecuencia es la exposición de un sustrato trombogénico a la circulación sanguínea. Esto, a su vez, desencadena la agregación plaquetaria y la cascada de coagulación que compromete el flujo sanguíneo vascular, lo que provoca una isquemia y un infarto en el órgano. Estos eventos ocurren abruptamente y con frecuencia sin previo aviso ⁽¹⁹⁾.

La ruptura de la placa se define como un defecto estructural, una brecha, en la capa fibrosa que separa el núcleo necrótico rico en lípidos de una placa del lumen de la arteria ⁽¹⁵⁾.

Esta placa vulnerable contiene una serie de características patológicas ⁽¹⁵⁾ (Figura 11):

- (a) un núcleo necrótico rico en lípidos (generalmente más del 30% de la placa)

(b) cubierto con una capa delgada (menos de 65 μm cuando se evalúa postmortem o 49 μm si se evalúa con un tomógrafo de coherencia óptica)

(c) capa fibrosa inflamada (macrófagos activados y células T)

(d) pocas VSMC

(e) remodelado positivo que mitiga la obstrucción luminal (estenosis leve observada mediante angiografía)

(f) neovascularización de vasa vasorum

(g) hemorragia intraplaca

(h) inflamación de la adventicia / perivascular

(i) un patrón de calcificaciones irregular

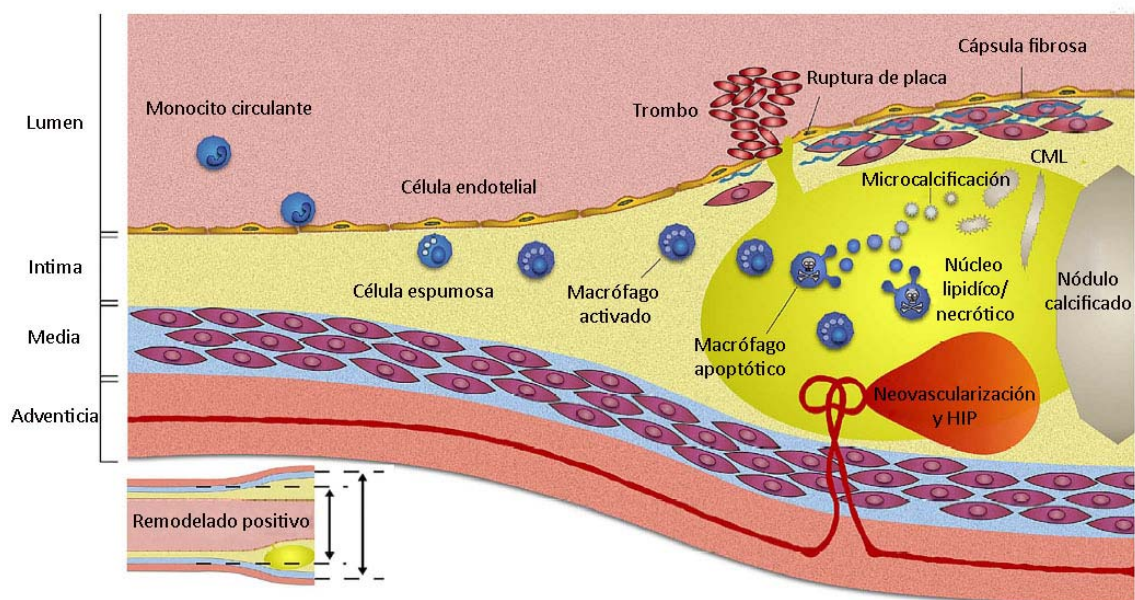


Figura 11. Imagen de placa vulnerable. CML: célula muscular lisa. HIP: hemorragia intraplaca.

Modificado de Adamson et al. ⁽¹⁹⁾

La erosión de la placa se define cuando la sección en serie del segmento arterial trombosado no revela la ruptura de la placa. Típicamente, el endotelio falta en el sitio de erosión, y la íntima expuesta consiste predominantemente en VSMC y proteoglicanos, pero la sangre no entra en contacto con el núcleo necrótico rico en lípidos. En contraste con la ruptura de la placa, las características de la erosión de la placa muestran la presencia de engrosamiento de la íntima patológica o un fibroateroma con medios conservados e intactos, y con una menor gravedad de la inflamación y estenosis luminal que las placas rotas ⁽¹⁵⁾.

1.5.3 Formación del coágulo

Como se ha mencionado, después de la rotura / erosión de la placa, el espacio subendotelial se expone a la circulación sanguínea. El FT interactúa con el factor VII circulante, que activa el factor X, lo que resulta en la conversión de la protrombina en trombina. Además, en condiciones de alta tensión de cizallamiento, como las que se encuentran cerca de una estenosis significativa, el factor de Von Willebrand (vWF) desempeña un papel crítico en la mediación de la adhesión de las plaquetas a través de la glucoproteína Ib α . Después de la adhesión, las plaquetas experimentan una serie muy compleja de cambios morfológicos y bioquímicos, lo que lleva a la generación y liberación de mediadores solubles, incluidos el tromboxano A₂, el adenosín difosfato (ADP) y la serotonina, que a su vez promueven la activación y el reclutamiento de plaquetas adicionales de la circulación. Esto da como resultado una regulación positiva de la glicoproteína IIb / IIIa, que es capaz de unirse a múltiples ligandos, incluidos vWF, fibrinógeno, fibrina y fibronectina, y es fundamental para la formación de agregados plaquetarios estables.

Además de la formación del tapón hemostático inicial, las plaquetas también poseen una función procoagulante, ya que proporcionan una superficie catalítica para el ensamblaje óptimo de los factores de coagulación. La trombina, por otro lado, no solo tiene la capacidad de generar polímeros de fibrina, sino que también es el activador plaquetario más potente al unir el

receptor activado por la proteasa plaquetaria. Otro papel fisiopatológico de las plaquetas es el diálogo cruzado con los leucocitos. El reclutamiento de monocitos a las plaquetas unidas a la pared del vaso puede ocurrir a través de la interacción de la selectina P plaquetaria con su ligando 1 de glicoproteína del receptor afín P-selectina en leucocitos; esta interacción es importante para la propagación de la inflamación en el sitio de la lesión vascular, así como para sostener el crecimiento del trombo ⁽¹⁵⁾ (Figura 12 y 13).

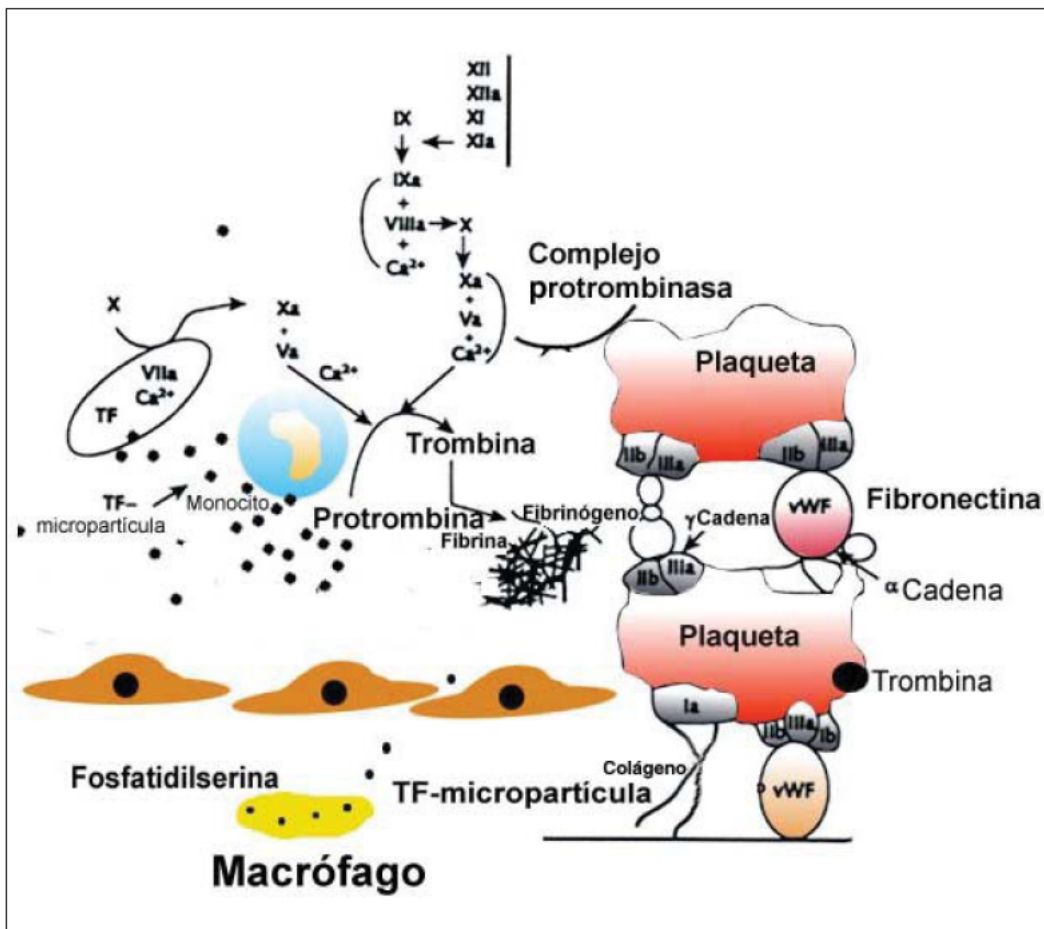


Figura 12. Esquema de formación de la trombosis de la placa aterosclerótica. Tomado de Sambola et al. ⁽²⁰⁾

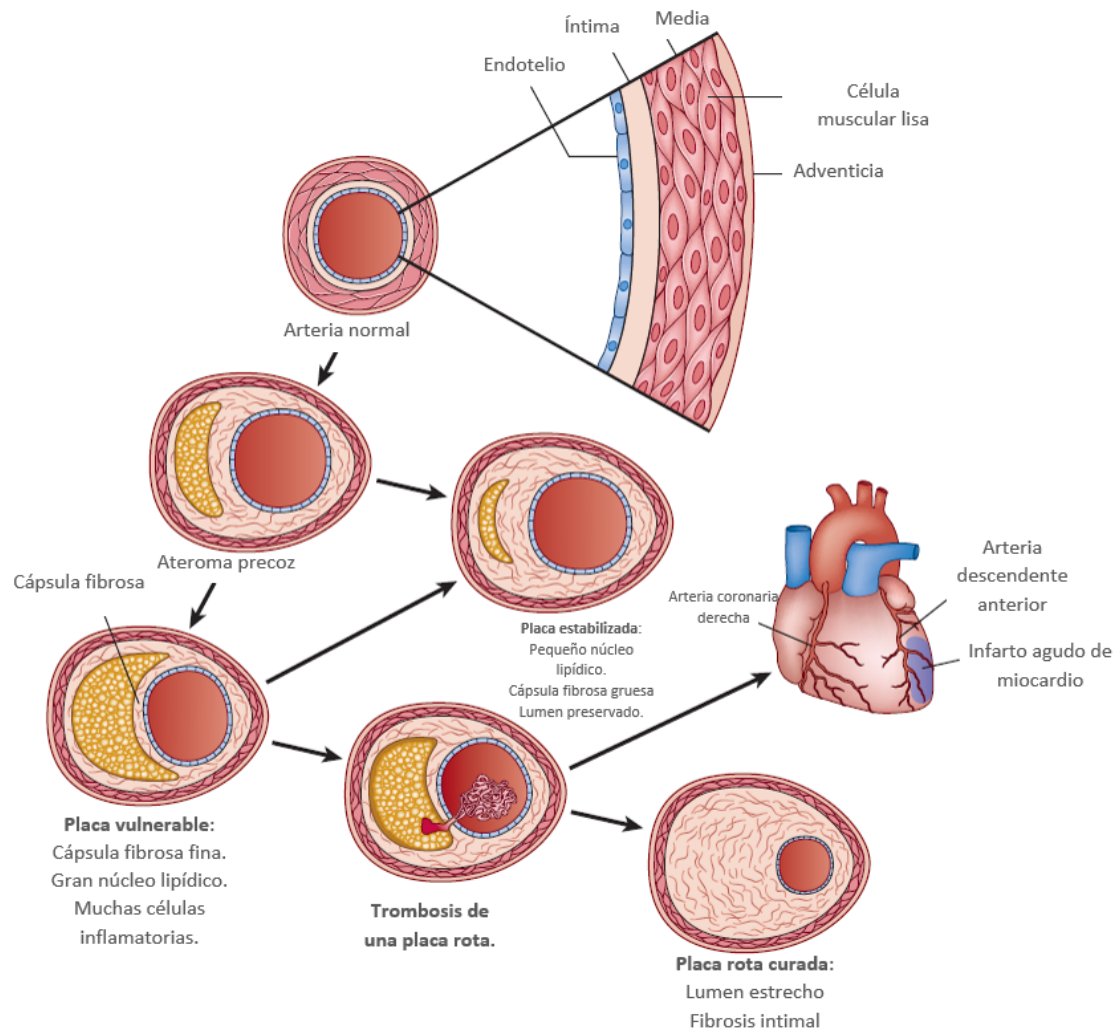


Figura 13. Esquema evolutivo de la placa de ateroma. En la aterogénesis temprana, el reclutamiento de células inflamatorias y la acumulación de lípidos forman un núcleo rico en lípidos, con aumento excéntrico de la pared arterial. Si existen afecciones inflamatorias y continúan los factores de riesgo, el núcleo lipídico puede crecer. Además, los leucocitos activados secretan proteinasas que pueden degradar la matriz extracelular y las citocinas proinflamatorias pueden restringir la producción de nuevo colágeno. Estos cambios pueden debilitar la cápsula fibrosa, haciéndola friable y vulnerable a la ruptura. Al romperse la placa, la sangre que entra en contacto con el factor tisular, se coagula. Las plaquetas activadas provocan la formación de trombos. La oclusión persistente del vaso por el trombo puede provocar un infarto agudo de miocardio. El trombo puede eventualmente reabsorberse como resultado de una trombólisis endógena o terapéutica. Sin embargo, la consiguiente respuesta de curación de heridas

desencadenada por la trombina puede desencadenar la migración de células musculares lisas, la proliferación y síntesis de la matriz extracelular, engrosando la capa fibrosa y expandiendo la íntima hacia la luz vascular. Estas placas al ser más fibrosas, resultan menos propensas a romperse y generar la trombosis. Modificado de Libby et al. ⁽²¹⁾

1.6. CLASIFICACIÓN DE LOS SCA

Bajo el término SCA se incluyen un abanico de diferentes diagnósticos que incluyen la angina inestable (AI), el SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) y el SCA con elevación del segmento ST (SCACEST). AI, SCASEST y SCACEST representan diversos grados de la trombosis vascular. El electrocardiograma (ECG) es el elemento utilizado para diferenciar SCASEST de SCACEST. En el SCACEST la oclusión del vaso es completa y se manifiesta en el ECG con supradesnivel del segmento ST; mientras que en la AI/SCASEST la oclusión es subtotal y no presenta supradesnivel del segmento ST ^(22,23) (Figura 14).



Figura 14. Diferencias entre los distintos SCA.

1.7. FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS DE ENFERMEDAD CORONARIA

Dado que la mayoría de rupturas y/o erosiones de placa no producen trombosis arterial sintomática, otros factores deben ocurrir para que se produzca un SCA. Estos factores asociados con un mayor riesgo de desarrollo de un SCA se pueden clasificar en ⁽²⁴⁾ (Figura 15):

- Características de la placa aterosclerótica: la placa vulnerable anteriormente descrita, localización de las lesiones en bifurcaciones.
- Características dinámicas del flujo coronario: fuerzas de cizallamiento, viscosidad sanguínea, tono vascular, hipertensión arterial (HTA).
- Disfunción intrínseca hemostática/fibrinolítica: función plaquetaria, variación circadiana, diferentes trastornos de la coagulación.
- Características metabólicas e inflamatorias: diabetes mellitus (DM), obesidad, dislipemia (DL), enfermedades del tejido conectivo, infecciones.
- Desregulación neurohormonal: stress, depresión, ejercicio, disfunción autonómica.
- Factores ambientales: tabaco, contaminación, clima, dieta, drogas, sedentarismo.

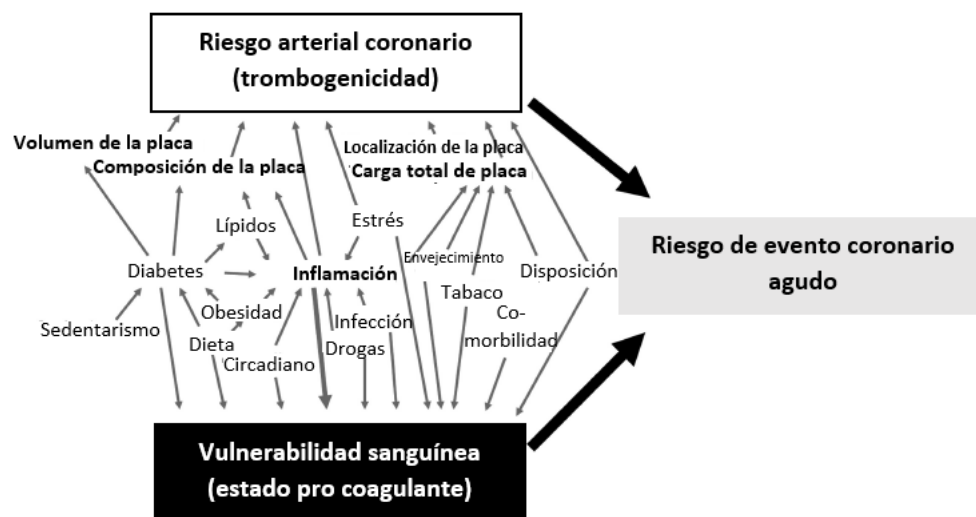


Figura 15. Factores de riesgo para el desarrollo de un SCA. Modificado de Arbab-Zadeh et al.⁽²⁴⁾

La progresión y gravedad de la aterosclerosis, se relacionan no solo con la presencia y el alcance de los factores de riesgo cardiovascular sino también con la persistencia de los factores de riesgo a lo largo del tiempo ⁽¹⁶⁾ (Figura 16).

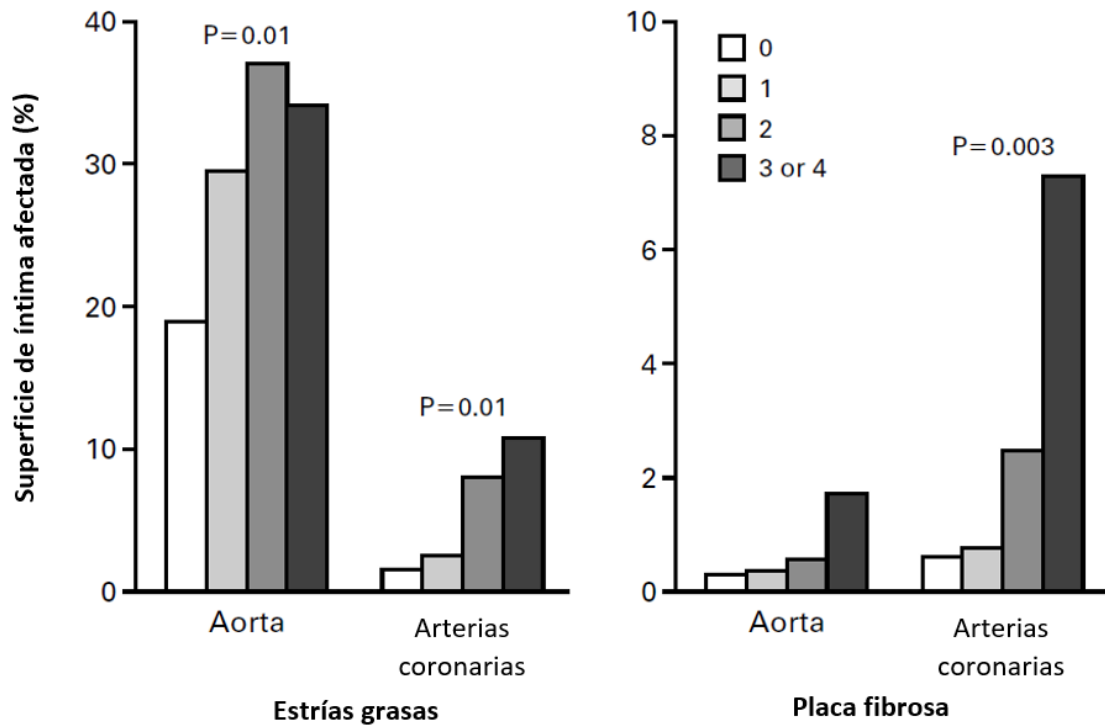


Figura 16. Efecto de múltiples factores de riesgo sobre la extensión de la aterosclerosis en la aorta y arterias coronarias en niños y adultos jóvenes.

Se observan los porcentajes de superficie de íntima cubierta con lesiones según los sujetos tengan 0, 1, 2, 3 o 4 factores de riesgo; los cuáles fueron índice de masa corporal, presión arterial sistólica, concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol LDL. Modificado de Berenson et al.

⁽¹⁶⁾

Varios estudios epidemiológicos han contribuido a esclarecer los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, siendo uno de los más importantes el estudio Framingham ⁽²⁵⁾.

Fueron estos autores quienes utilizaron por primera vez el término “factor de riesgo” en su artículo de 1961 “Factores de riesgo en el desarrollo de enfermedad coronaria – seguimiento de 6 años” ⁽²⁶⁾. En dicho artículo, los autores demostraron que los niveles altos de colesterol en la sangre, la presión arterial elevada, y ciertas anomalías (presencia o no de hipertrofia ventricular izquierda) se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad coronaria incidente durante un seguimiento de 6 años de la cohorte Framingham. Después de muchos años de investigación, estos factores de riesgo siguen siendo importantes, si bien se han añadido otros más.

Aunque un factor de riesgo específico influye en el riesgo de que una persona tenga una enfermedad cardiovascular, los factores de riesgo tienden a agregarse y generalmente aparecen en combinación.

1.8. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

1.8.1. Definición

La Unión Europea estableció en el 2010 la definición de contaminación como la introducción mediante la actividad humana, ya sea directa o indirectamente de sustancias o formas de energía (vibraciones, calor o ruido) en la atmósfera, el agua o el suelo; las cuales pueden tener efectos perjudiciales para la salud humana, para la calidad del medio ambiente o que puedan causar daños a los bienes materiales ⁽²⁷⁾.

Dentro de la contaminación podemos distinguir diferentes tipos, siendo la contaminación atmosférica la proveniente de la liberación de estas sustancias o formas de energía a la atmósfera. Aunque existe contaminación atmosférica de origen natural (derivada de las erupciones volcánicas, incendios, tormentas de arena o descomposición de materia orgánica); es la producida por el hombre como consecuencia del uso de combustibles fósiles como fuente de energía y del desarrollo industrial, a la que nos referimos habitualmente al hablar de contaminación atmosférica ⁽²⁸⁾.

1.8.2 Principales contaminantes

➤ Partículas en suspensión

Las partículas en suspensión (PM) son una mezcla de materiales que tienen un núcleo carbonoso o inorgánico y constituyentes asociados (compuestos orgánicos, ácidos, metales, materiales biológicos como polen, esporas y endotoxinas). La mayor fuente generada por el hombre de PM proviene de los procesos de combustión (vehículos y centrales eléctricas) ⁽²⁹⁾.

Se pueden clasificar según su tamaño en: partículas “gruesas” que serían aquellas cuyo diámetro varía entre 2.5 y 10 μm (PM10), partículas “finas” con diámetro entre 0.1 y 2.5 μm (PM2.5), y

partículas “ultrafinas” de menos de 0.1 μm de diámetro (PM <0.1). Sólo las partículas de <10 μm son respirables ⁽³⁰⁾.

Su tamaño se ve relacionado con su origen. Así las PM10 proceden de actividades agrícolas (humo de leña); urbanas (como trabajos de construcción o demolición); trabajos mineros o desgaste de maquinaria (por ejemplo, erosión de neumáticos). Así mismo, los incendios forestales y polvo arrastrado por el viento, son fuentes de PM10. Las PM2.5 provienen principalmente del tráfico (emisiones de frenos de los automóviles) y la industria (centrales eléctricas y refinerías de petróleo). La principal fuente de las PM<0.1 son los tubos de escape de los automóviles. Estas últimas, derivan fundamentalmente de la combustión de los gases expulsados por los vehículos, especialmente de los vehículos diésel, los cuales se han considerado más respetuosos con la calidad del aire, ya que emiten menos dióxido de carbono, sin embargo, la emisión de PM es 100 veces más alta que la emitida por vehículos de gasolina. Estas partículas tienen una gran superficie, lo que les proporciona la capacidad de transportar grandes cantidades de productos químicos reactivos al cuerpo ^(31,32).

Esta clasificación de las PM es de gran relevancia fisiopatológica, ya que el tamaño de las partículas parece relacionarse con sus efectos sobre la salud; probablemente debido a que, según el tamaño, estas partículas van a poder penetrar más o menos en el tracto respiratorio, lo que da lugar a diferentes consecuencias en el organismo. Las PM10 se depositan preferiblemente en la vía aérea superior (desde la nariz hasta la faringe), mientras que las PM2.5 y PM<0.1 avanzarían hasta las vías aéreas más pequeñas y alveolo. Incluso, las PM<0.1 podrían atravesar la membrana alveolo-capilar y pasar a la circulación sistémica, habiéndose reportado en órganos a distancia ⁽³²⁾.

➤ **Compuestos gaseosos:**

Los productos gaseosos de la combustión de combustibles fósiles incluyen: monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrógeno (NO₂), dióxido de azufre (SO₂), monóxido de nitrógeno (NO) y ozono (O₃).

- Dióxido de azufre (SO₂):

El SO₂ es un gas que se origina en las centrales eléctricas que queman carbón, fundiciones, refinerías, plantas de celulosa y de procesamiento de alimentos. Reacciones típicas del aire ambiente incluyen la formación de ácido sulfúrico y sulfatos.

- Dióxido de nitrógeno y monóxido de nitrógeno:

El NO₂ y el NO son gases reactivos producidos por la combustión de la gasolina y el diésel, la generación de energía eléctrica con combustibles, fabricación de productos químicos, emisión del suelo (fertilizantes) y la eliminación de residuos sólidos. El NO₂ también es un contaminante del aire interior producido por estufas de gas. El NO también se produce de manera endógena y es un potente vasodilatador. El destino final de ambos gases es la formación de nitrito y nitrato. El NO₂ se asocia con efectos respiratorios a largo plazo.

- Monóxido de carbono:

El CO se produce por combustión. Cuando se inhala, se une a la hemoglobina, reduciendo la capacidad de la sangre de transportar oxígeno. En los tejidos, puede unirse al citocromo P-450, el citocromo oxidasa y la mioglobina, afectando a la función intracelular. El CO se ha implicado en la aterogénesis y en un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio.

- Ozono:

El O₃ es un contaminante secundario formado por reacciones fotoquímicas que involucran contaminantes primarios, compuestos orgánicos volátiles y NO. La exposición al O₃ irrita las

membranas mucosas, disminuye la función pulmonar, aumenta la reactividad de las vías respiratorias y causa inflamación de las vías respiratorias ⁽²⁹⁾.

1.8.3 Mecanismos patogénicos de la contaminación atmosférica

Los mecanismos exactos por los cuales las partículas inhaladas producen sus efectos adversos en el sistema cardiovascular, no están del todo claros; si bien se postula al stress oxidativo como el mecanismo biológico central por el cual las PM ejercen sus acciones a nivel del sistema cardiovascular ⁽³³⁾.

➤ **Stress oxidativo e inflamación pulmonar:**

El stress oxidativo se define como un estado en el cuál los niveles de radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS) están por encima de lo que las defensas del cuerpo pueden eliminar. La formación de radicales libres es un proceso normal derivado de la respiración celular y la regulación de proteínas como parte de la función celular normal. El agotamiento de antioxidantes puede conducir a la acumulación de radicales libres, los cuales pueden ejercer sus efectos biológicos adversos (como la oxidación de lípidos, proteínas, ácido desoxirribonucleico, iniciación de cascadas proinflamatorias) y contribuir al desarrollo de enfermedad, como es el caso de la aterogénesis, descrita previamente; mediante la activación de células inflamatorias y oxidando lípidos circulantes promoviendo su acumulación. La reacción del superóxido (O_2^-) con el NO, genera peroxinitrito, que es una especie nitrante y oxidante y vasoconstrictor débil, que además limita los efectos beneficiosos del NO (vasodilatación, inhibición plaquetaria, regulación de células inflamatorias y supresión de proliferación de células musculares lisas), perpetuando a nivel vascular las consecuencias del stress oxidativo y por tanto de la disfunción endotelial ^(31,34). Ésta disfunción endotelial ha sido detectada antes del desarrollo de aterosclerosis en pacientes con factores de riesgos cardiovascular clásicos, siendo considerado un estadio preclínico de la

aterosclerosis ⁽³⁵⁾. Además, la disfunción endotelial es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares ^(36,37).

Volviendo al estrés oxidativo, éste es inducido por y provoca procesos inflamatorios; estando ambos procesos biológicamente vinculados ^(31,34).

El estrés oxidativo no puede ser directamente observado por marcadores circulantes. Sus investigaciones en humanos utilizan leucocitos, el plasma y la orina, lo que implica que las PM o los componentes filtrados son translocados sistémicamente o efectos indirectos causados por mediadores inflamatorios. La traslocación a través de la barrera alveolo-capilar es posible para las partículas ultrafinas, mediante fenestraciones ⁽³⁸⁾.

Las PM tienen la capacidad de generar ROS, variando esta capacidad según las características fisicoquímicas de las diferentes partículas y el entorno biológico en el que se encuentran. Así pueden generar radicales libres derivados de reacciones redox entre diferentes productos químicos de su superficie; y en contacto con los sistemas biológicos, las partículas pueden inducir a las células a sintetizar radicales libres, a partir de la estimulación de enzimas (como la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa, el desacoplamiento de e NOS, i NOS, por disfunción mitocondrial o el agotamiento de antioxidantes) o por liberación de citocinas por células inflamatorias activadas por las PM (Figura 17) ⁽³¹⁾. A nivel pulmonar existen antioxidantes que compensarían estas reacciones prooxidativas de las PM, pero éstas pueden superar los niveles de defensa y ejercer acciones oxidativas sistémicas ⁽³³⁾.

El estrés oxidativo patológico puede iniciar respuestas inflamatorias a nivel pulmonar, como en el aumento de la transducción del factor de crecimiento epidérmico (FCE) o de receptores de reconocimiento de patrones como los receptores tipo toll (TLR) y/o estimular vías intracelulares (proteínas quinasas) que llevan a la activación de factores de transcripción proinflamatorios (como el factor nuclear) que aumenta la expresión de citoquinas y quioquinas. Así mismo las células inmunes innatas (neutrófilos y macrófagos a través del factor de necrosis tumoral (TNF))

e interleucina 6 (IL), así como las células T del sistema inmune adaptativo, mediante la producción de IL 1, IL4, IL6 e IL 10, contribuyen a la inflamación pulmonar ⁽³⁴⁾.

La interacción entre las vías inflamatorias y oxidativas amplificarían los efectos de las PM a nivel pulmonar hasta el punto que podrían generar efectos sistémicos ⁽³¹⁾.

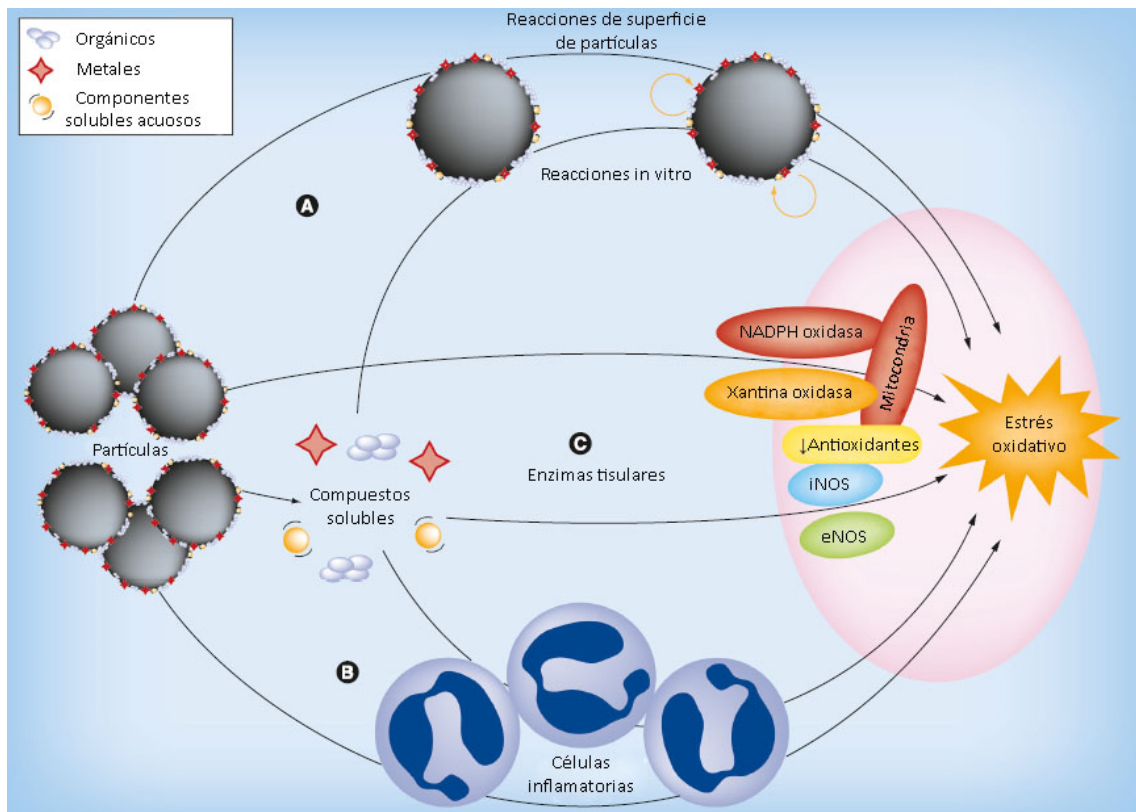


Figura 17. Diferentes vías a través de las cuales el contacto entre las partículas y las células puede inducir estrés oxidativo. Modificado de Miller et al. ⁽³¹⁾

A) Desde el pulmón al sistema cardiovascular

Hemos visto cómo las PM generan estrés oxidativo a nivel pulmonar una vez inhaladas, si bien la pregunta ahora sería ¿cómo llevan a cabo los efectos cardiovasculares tras su entrada vía respiratoria?

Se postulan varias hipótesis para explicar cómo las PM alcanzan sus efectos a nivel cardiovascular tras su incorporación al organismo a través del sistema respiratorio.

La hipótesis clásica es la explicada anteriormente. A) La PM inhaladas suponen un trigger en la respuesta inflamatoria a nivel pulmonar, con una respuesta inflamatoria sistémica secundariamente, que ejercería sus efectos cardiovasculares. B) Por otro lado, como también comentamos, las partículas ultrafinas pueden traslocarse a la circulación sanguínea, actuando directamente en el endotelio vascular. C) Las PM podrían activar receptores sensoriales de la superficie alveolar, dando alteraciones en la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) y regulación neuroendocrina, que de forma indirecta produciría alteraciones en la función cardiovascular ⁽³¹⁾ (Figura 18).

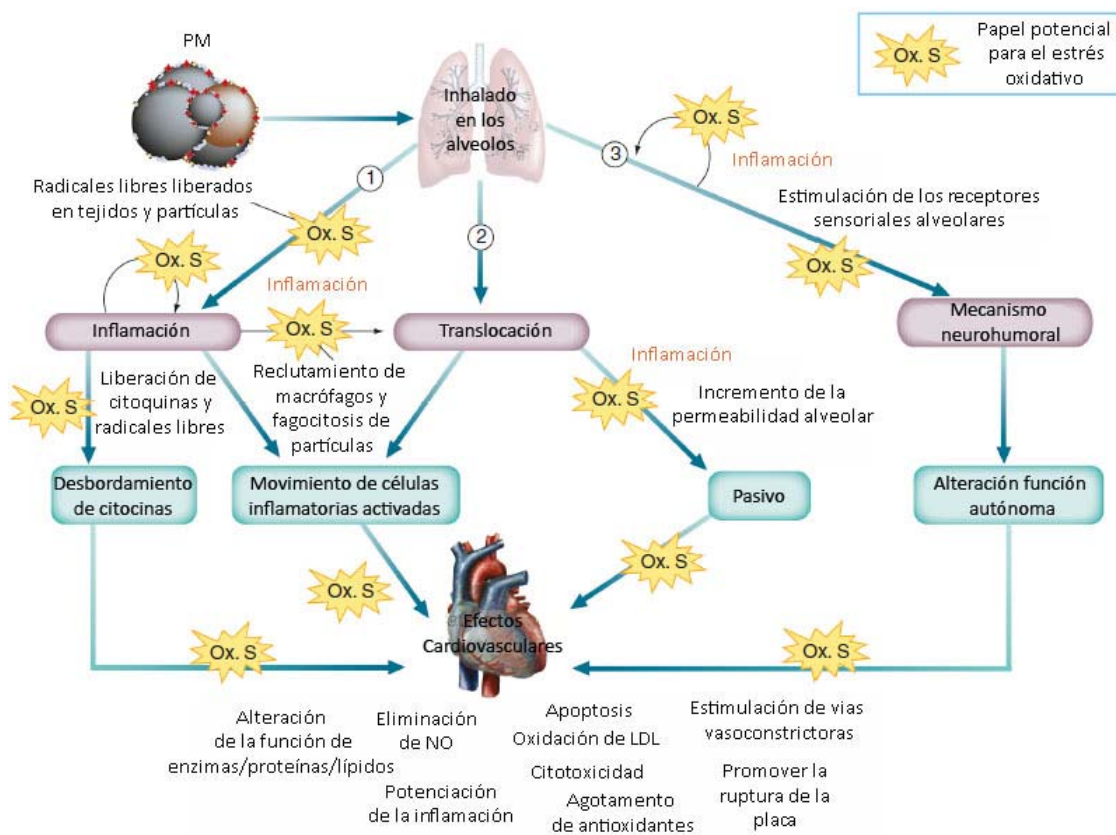


Figura 18. Mecanismos por los cuáles las partículas pueden traslocarse del pulmón al sistema cardiovascular. NO: óxido nítrico. LDL: lipoproteínas de baja densidad. Modificado de Miller et al. ⁽³¹⁾

B) Efectos cardiovasculares.

1) Disfunción autonómica.

Como hemos mencionado anteriormente, los contaminantes inhalados pueden modificar el control del SNA sobre la función cardiovascular; siendo la consecuencia más inmediata de la exposición a la contaminación ambiental ⁽³⁹⁾. Ya sea a través de la activación del receptor TRP en las vías respiratorias o por los reflejos activados por el bulbo olfativo; va a producir un cambio en el equilibrio autonómico a favor de una activación simpática; lo cuál va a resultar en cambios en la repolarización (demostrado por cambios en la duración del intervalo QT), en la vasculatura a favor de la vasoconstricción y aumentos de la presión arterial y en la sangre, promoviendo la hemostasia ⁽⁴⁰⁾.

2) Respuesta protrombótica

La exposición a PM se asocia a un estado protrombótico, como se ha visto reflejado en varios estudios; los cuáles han observado incremento en los niveles de fibrinógeno ^(41,42) y viscosidad del plasma, lo que lleva a un aumento de la susceptibilidad a eventos cardiovasculares. Se ha observado cómo la exposición aguda a gases de escape de diésel incrementa la formación de trombos ex vivo, así como la activación plaquetaria en voluntarios sanos ⁽⁴³⁾. Así mismo, exposiciones breves a gases de escape de diésel promueven isquemia miocárdica e inhiben la fibrinólisis en hombres con enfermedad coronaria estable ⁽⁴⁴⁾.

3) Disfunción endotelial y remodelado.

Varios estudios identifican la contaminación ambiental como un factor de riesgo de disfunción microvascular. La exposición a PM disminuye la vasodilatación arterial dependiente del endotelio ⁽⁴⁵⁾. En un estudio que expuso a adultos sanos a escape de diésel durante 2 horas, se observó un aumento agudo de la expresión y actividad de endotelina 1 y metaloproteinasa 9

(MMP-9) en 30 minutos ⁽⁴⁶⁾. Si bien, no todos los estudios de exposición controlada a la contaminación han observado que ésta perjudique la función endotelial ^(47,48). Esto puede ser debido a la diferencia en la composición de las partículas, su concentración o el estado joven o saludable de los sujetos. En conjunto, los estudios sugieren que la exposición breve a PM puede desencadenar vasoconstricción arterial, en relación con una mayor actividad de la endotelina o de un tono simpático aumentado. Además, la vasodilatación dependiente del endotelio también se puede ver afectada en relación a una disminución de la biodisponibilidad del NO, consecuencia de las respuestas proinflamatorias y oxidativas.

En resumen, podemos decir que, a corto plazo, la suma total de los cambios en el equilibrio autonómico, el estrés oxidativo sistémico y la inflamación directa o por vía hepática producen disfunción endotelial, resistencia a la insulina, vasoconstricción, agregación plaquetaria, efectos protrombóticos y antifibrinolíticos. Estos cambios bioquímicos y fisiológicos se asocian con efectos subclínicos como TA elevada, aumento de la frecuencia cardíaca y un estado protrombótico. Tales cambios subclínicos aumentan particularmente la frecuencia cardíaca, los cambios en el tono autónomo y los cambios en las propiedades electrofisiológicas preparan el escenario para la arritmia. Igualmente, los aumentos en la frecuencia cardíaca y la demanda metabólica podrían aumentar la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el potencial más grave es que una placa vascular se rompa y provoque trombosis con isquemia miocárdica o a nivel cerebral ⁽⁴⁰⁾ (Figura 19).

Contaminación del aire ambiental

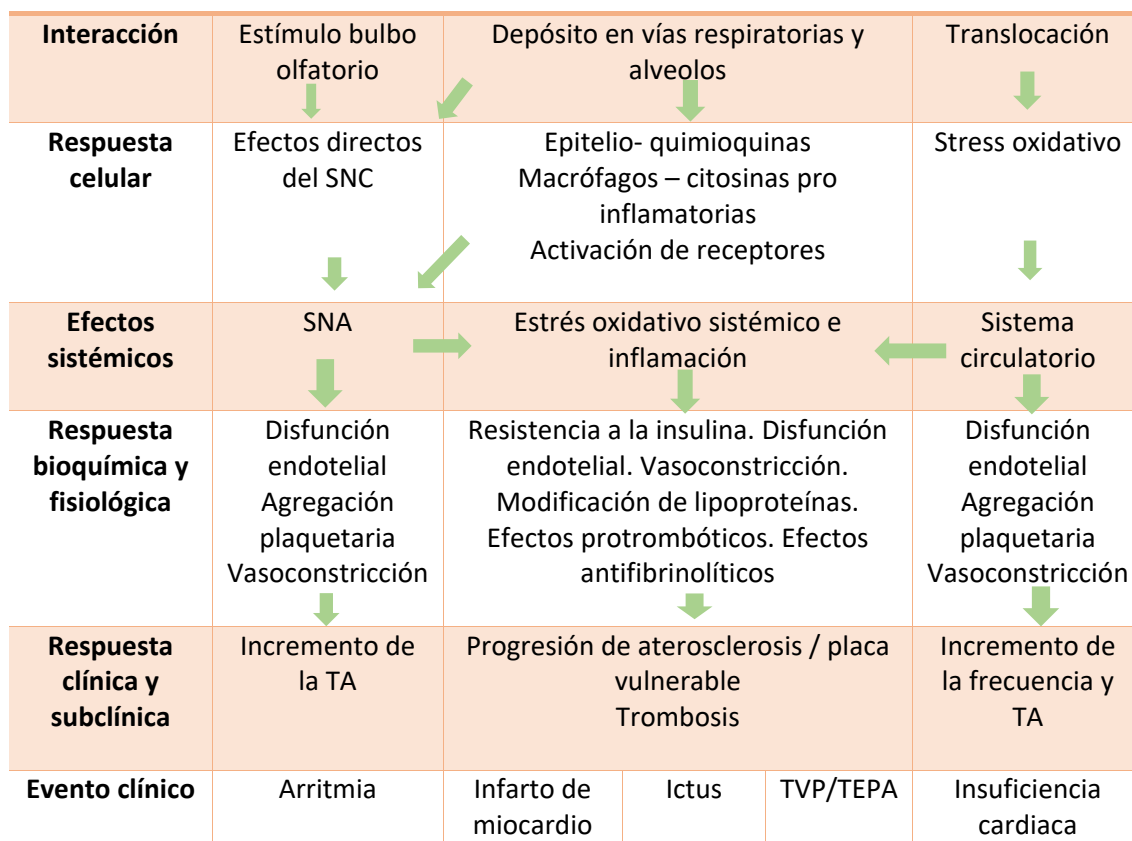


Figura 19. Respuestas fisiológicas a las partículas inhaladas. Modificado de Cascio ⁽⁴⁰⁾

2. JUSTIFICACIÓN

La contaminación ambiental representa un importante riesgo medioambiental para la salud, relacionado con múltiples patologías, entre ellas las enfermedades cardiovasculares, las cuáles suponen la principal causa de muerte en nuestro medio. Por otro lado, el Principado de Asturias presenta las mayores tasas brutas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, así como unas altas tasas de contaminación ambiental, por lo que nos parece interesante evaluar la posible relación entre contaminación ambiental, marcadores inflamatorios y tamaño del infarto agudo de miocardio en nuestra Comunidad Autónoma.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo es que la exposición a la contaminación ambiental los días precedentes a padecer un infarto agudo de miocardio puede influir sobre la respuesta inflamatoria que se genera en un individuo y sobre el tamaño del mismo.

3.2. OBJETIVO

El objetivo de la tesis es doble:

- 1) Analizar si la exposición a contaminantes ambientales los días previos a padecer un infarto agudo de miocardio influye sobre el tamaño del mismo.
- 2) Determinar la relación entre la exposición a contaminación ambiental, la elevación de marcadores inflamatorios y el tamaño del infarto de miocardio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Analizamos de forma retrospectiva a los pacientes ingresados de forma consecutiva en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) desde 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2015, con diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. El HUCA, es uno de los dos centros públicos de atención al código corazón de toda la población del Principado de Asturias; debiendo asistir a los pacientes de las áreas sanitarias I, II, III, IV, y VII del total de VIII áreas sanitarias que conforman la comunidad, lo que representa una población de referencia de aproximadamente 647.010 habitantes (figura 20).

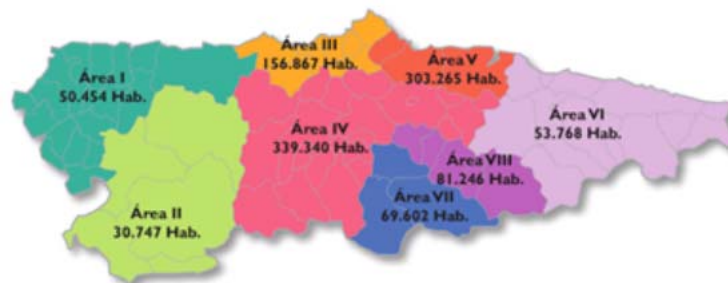


Figura 20. Mapa de las diferentes áreas sanitarias del Principado de Asturias.

Los pacientes incluidos fueron todos aquellos pacientes ingresados en el HUCA con el diagnóstico de SCACEST. Definimos el SCACEST en presencia de síntomas compatibles, elevación persistente (>20 minutos) del segmento ST ≥ 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas o en presencia de bloqueo de rama izquierda presumiblemente de nueva aparición y elevación de

troponina T cardiaca ultrasensible ≥ 34 ng/ml (punto de corte ≥ 34 ng/ml para el diagnóstico de infarto de miocardio) ⁽⁴⁹⁾.

Se excluyeron aquellos pacientes con sepsis, cirugía o traumatismo en los tres meses previos, con neoplasias, cirrosis, enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes, a tratamiento activo o en los últimos tres meses con esteroides, aquellos sometidos a fibrinólisis o con una expectativa de vida menor a un año.

4.2. VARIABLES RECOGIDAS

De cada paciente se recogieron diferentes variables clínicas, como los factores de riesgo cardiovascular (edad, hábito de fumar, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus), sexo, enfermedad renal e infarto agudo de miocardio previo. Dentro de los parámetros analíticos se recogieron los valores de hemoglobina, el recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas; los cuáles se obtuvieron del primer hemograma tras el inicio de los síntomas; generalmente a su llegada al hospital; así como el valor pico de troponina T ultrasensible. Se calculó el índice neutrófilo/linfocito (N/L) mediante el cociente entre valores absolutos, que se ha propuesto como un indicador del estado inflamatorio sistémico del paciente y se ha relacionado con el pronóstico en diferentes patologías cardiovasculares. El tamaño del infarto se analizó según la mediana del pico de troponina (infarto extenso, por encima; infarto no extenso, por debajo).

Para la evaluación de los angiogramas se consideró el modelo de 17 segmentos modificado propuesto por la American Heart Association, que incluye los grandes troncos arteriales coronarios y sus ramas principales ⁽⁵⁰⁾. Se definió una lesión obstructiva si se observaba una obstrucción > 70% del diámetro del vaso, excepto para el tronco común izquierdo, en el cual se consideró >50%. Se recogieron los siguientes datos: arteria responsable del evento, número de vasos enfermos y flujo final según escala TIMI. Además, se analizó el tiempo transcurrido entre el primer contacto médico y la realización de la angioplastia, así como la FEVI al alta.

Respecto a los contaminantes atmosféricos, se recogieron dióxido de azufre (SO₂), monóxido de nitrógeno (NO), dióxido de nitrógeno (NO₂), monóxido de carbono (CO), ozono (O₃), benceno, tolueno y partículas (PM10 y PM2.5). De las variables meteorológicas, se recogieron precipitación (en mm), temperatura, presión, humedad relativa y velocidad del viento. Respecto a los contaminantes atmosféricos y las variables meteorológicas, se trabajó con los valores

medios diarios (24 h) registrados desde el día anterior (lag 1) hasta 7 días (lag 7) previos al ingreso.

4.3. METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE DATOS DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

El Real Decreto 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire, establece los valores medios fijados como límite u objetivo marcados por la Unión Europea para la protección de la salud humana. Los valores medios se refieren a años y días naturales (de 1 de enero a 31 de diciembre y de 0 a 24 horas).

Los valores límites que no deberían ser superados son los siguientes:

- Partículas en suspensión (tabla 1):

| | Valor límite anual | Valor límite diario |
|-------|-----------------------------|---|
| PM10 | 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (tolerables hasta 35 días de superación al año) |
| PM2.5 | 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | No hay limitación |

Tabla 1. Niveles máximos de partículas en suspensión.

- O₃ (tabla 2):

| | |
|----------------|--|
| O ₃ | El objetivo es que la media octohoraria máxima de cada día no supere el valor de 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (se toleran hasta 25 días de superación por cada año civil como promedio en un período de tres años) |
|----------------|--|

Tabla 2. Niveles máximos de O₃.

➤ SO₂ (tabla 3):

| | Valor límite horario | Valor límite diario |
|-----------------|--|--|
| SO ₂ | 350 µg/m ³ (tolerables hasta 24 h de superación al año) | 125 µg/m ³ (tolerables hasta 3 días de superación al año) |

Tabla 3. Niveles máximos de SO₂.

➤ C₆H₆ (tabla 4):

| | |
|-------------------------------|---|
| C ₆ H ₆ | Valor límite anual de 5 µg/m ³ |
|-------------------------------|---|

Tabla 4. Niveles máximos de C₆H₆.

➤ CO (tabla 5):

| | |
|----|--|
| CO | La media octohoraria máxima de cada día es de 10 mg/m ³ |
|----|--|

Tabla 5. Niveles máximos de CO.

➤ As, Cd, Ni y Pb (tabla 6)

| | Valor límite anual |
|----|-----------------------|
| As | 6 ng/m ³ |
| Cd | 5 ng/m ³ |
| Ni | 20 ng/m ³ |
| Pb | 0,5 µg/m ³ |

Tabla 6. Niveles máximos de As, Cd, Ni y Pb.

La contaminación del aire en el Principado de Asturias es monitorizada por una red de monitoreo remoto de estaciones de muestreo gestionada por el gobierno autonómico. Estas estaciones son cajas metálicas aisladas térmica y acústicamente, donde se colocan los dispositivos analíticos. Con estas estaciones fijas se cubren las necesidades de información de las concentraciones de los contaminantes atmosféricos más problemáticos en Asturias y que han sido objeto de regulación por la Unión Europea.

Para mostrar la calidad del aire se utiliza el Índice Nacional de Calidad del Aire, publicado en la Orden TEC/351/2019, de 8 de marzo (BOE de 28 de marzo). El índice se basa en los datos en tiempo real de NO₂, O₃ y SO₂ (última concentración horaria) y de PM10 y PM2.5 (media de las 24 horas anteriores), y se identifica mediante una escala de colores correspondientes a los cinco niveles de calidad, en función de los valores registrados para cada contaminante. El Índice reflejará el peor nivel de cualquiera de los cinco contaminantes (tabla 7).

| |
|-----------|
| Muy bueno |
| Bueno |
| Regular |
| Malo |
| Muy malo |

Tabla 7. Niveles de calidad del Aire.

Oviedo, la capital de la región, está en el centro geográfico y a unos 30 km de la costa. Según el ayuntamiento, en 2014 vivían 223.765 habitantes. La estación de monitoreo de calidad del aire “Palacio de Deportes” (43 ° 13 '13' 'N; 5 ° 29' 43 " W) donde se realizó la evaluación de la contaminación es urbana. La proximidad de una autopista congestionada da como resultado una clara influencia del tráfico en el lugar. Los promedios horarios de PM10, SO₂, NO y NO₂ (es decir, NO_x), CO, O₃, benceno C₆H₆, tolueno C₇H₈ y xileno C₈H₁₀ (es decir, BTX) se determinaron siguiendo las normas correspondientes: PM10 por atenuación beta, UNE-ISO 10473: 2005; SO₂ por fluorescencia, UNE-EN 14212: 2013; NO_x por quimioluminiscencia, UNE-EN 14211: 2013; CO por espectroscopía infrarroja no dispersiva, UNE-EN 14626: 2013; y BTX por cromatografía, UNE-EN 14662-3: 2015. Las variables meteorológicas velocidad del viento, temperatura, humedad relativa y presión fueron proporcionadas por la Agencia Meteorológica Española (AEMET) en la estación meteorológica más cercana de la ciudad (43 ° 21 '12' 'N; 5 ° 52' 27 " W). Los valores medios diarios tanto de la contaminación como de las variables meteorológicas se promediaron a partir de los registros horarios del séptimo día anterior al ingreso hospitalario.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de series temporales con interacción entre la contaminación y el modificador (tamaño del infarto). Las variables continuas se presentan como medias \pm desviaciones estándar y medianas y rango intercuartílico en caso de distribución no normal. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias absolutas y porcentajes. Para analizar el objetivo del estudio, se dividió a la población en dos subgrupos según el tamaño del infarto, considerando la mediana del nivel pico de troponina ⁽⁵¹⁾. Las características basales en los 2 grupos de pacientes se compararon mediante la prueba de la chi cuadrado para variables categóricas. Para las variables cuantitativas continuas con distribución normal, se utilizó la prueba de la t de Student, o sus equivalentes no paramétricos cuando fue necesario (U de Mann-Whitney o prueba de Kruskal-Wallis).

Se realizó un análisis multivariable mediante un modelo de regresión en el que la variable dependiente fue el tamaño del infarto y las independientes fueron las variables que obtuvieron un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante. Los resultados se expresan con la odds ratio y el intervalo de confianza fue del 95%. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS.

Para relacionar los niveles de contaminación atmosférica con los pacientes ingresados en el HUCA con SCA, se calculó la media de cada contaminante en los 7 días previos al ingreso de cada uno de los pacientes ingresados con dicha enfermedad entre el año 2014 y el año 2015 (tabla 8). Dichas medias se calcularon con datos de la estación Palacio de Deportes, en el municipio de Oviedo, a partir de datos suministrados por la Consejería de Fomento, Ordenación del Territorio y Medio Ambiente. Así mismo se observó la evolución diaria de los contaminantes en esta misma estación (figura 21).

| Estación: Palacio de Deportes | | Media de los 7 días previos al ingreso de cada paciente | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------------------|---|------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------|---------------|--|
| Paciente | Fecha de Ingreso | SO2 (µg/m3) | NO (µg/m3) | NO2 (µg/m3) | CO (mg/m3) | PM10 (µg/m3) | O3 (µg/m3) | BEN (µg/m3) | TOL (µg/m3) | MPXIL (µg/m3) | |
| 1 | 1/4/2014 | 12.7 | 50.3 | 43.7 | 0.30 | 28.6 | 36.9 | 0.8 | 2.6 | 2.4 | |
| 2 | 1/8/2014 | 12.1 | 56.1 | 44.7 | 0.40 | 32.1 | 30.6 | 0.5 | 1.8 | 1.3 | |
| 3 | 1/8/2014 | 12.1 | 56.1 | 44.7 | 0.40 | 32.1 | 30.6 | 0.5 | 1.8 | 1.3 | |
| 4 | 1/14/2014 | 13.1 | 48.0 | 41.0 | 0.44 | 34.4 | 27.1 | 1.4 | 5.8 | 4.0 | |
| 5 | 1/16/2014 | 13.3 | 35.7 | 38.4 | 0.41 | 28.7 | 31.3 | 1.3 | 5.3 | 3.3 | |
| 6 | 1/17/2014 | 13.9 | 44.6 | 40.9 | 0.42 | 27.9 | 30.1 | 1.4 | 5.9 | 3.5 | |
| 7 | 1/19/2014 | 13.9 | 42.3 | 40.1 | 0.39 | 23.9 | 34.1 | 1.4 | 5.7 | 3.0 | |
| 8 | 1/21/2014 | 11.4 | 32.4 | 37.6 | 0.34 | 20.3 | 40.7 | 1.3 | 4.6 | 2.5 | |
| 9 | 1/23/2014 | 12.4 | 32.1 | 40.1 | 0.33 | 19.9 | 39.1 | 1.4 | 4.5 | 2.4 | |
| 10 | 1/25/2014 | 13.6 | 27.3 | 41.9 | 0.35 | 21.4 | 35.7 | 1.4 | 4.1 | 2.2 | |
| 11 | 1/26/2014 | 12.0 | 25.0 | 40.1 | 0.34 | 20.1 | 36.1 | 1.2 | 3.8 | 2.1 | |
| 12 | 1/27/2014 | 12.0 | 27.4 | 40.6 | 0.36 | 21.1 | 33.7 | 1.2 | 4.2 | 2.4 | |
| 13 | 1/27/2014 | 12.0 | 27.4 | 40.6 | 0.36 | 21.1 | 33.7 | 1.2 | 4.2 | 2.4 | |
| 14 | 1/27/2014 | 12.0 | 27.4 | 40.6 | 0.36 | 21.1 | 33.7 | 1.2 | 4.2 | 2.4 | |
| 15 | 1/27/2014 | 12.0 | 27.4 | 40.6 | 0.36 | 21.1 | 33.7 | 1.2 | 4.2 | 2.4 | |
| 16 | 1/31/2014 | 8.7 | 18.9 | 32.3 | 0.30 | 17.0 | 43.3 | 0.9 | 3.0 | 1.6 | |
| 17 | 1/31/2014 | 8.7 | 18.9 | 32.3 | 0.30 | 17.0 | 43.3 | 0.9 | 3.0 | 1.6 | |

Tabla 8. Ejemplo de valor medio de cada contaminante en los 7 días previos al ingreso de un grupo de pacientes.

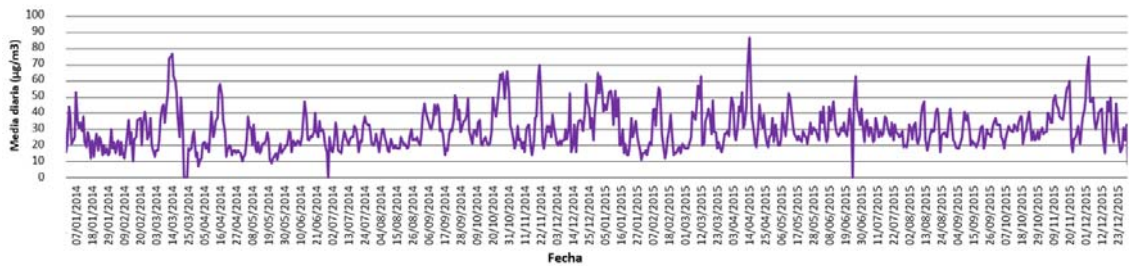


Figura 21. Ejemplo de evolución diaria del valor medio de PM10.

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1.1 Características basales

Se recogieron un total de 293 pacientes, de los cuáles, tras aplicar los criterios de exclusión se realizó el análisis en 216. En la tabla 9 se muestran las características basales recogidas de toda la muestra.

| | |
|--|-------------|
| Edad, años | 64 ± 13,5 |
| Género masculino, n (%) | 176 (81,5%) |
| IAM previo, n (%) | 36 (16,7%) |
| EAP, n (%) | 8 (3,7%) |
| Insuficiencia renal, n (%) | 7 (3,2%) |
| Ictus, n (%) | 4 (1,9%) |
| Factores de riesgo cardiovascular | |
| Hipertensión, n (%) | 98 (45,4%) |
| Hábito tabáquico, n (%) | 135 (62,5%) |
| Dislipemia, n (%) | 82 (38%) |
| Diabetes mellitus, n (%) | 54 (25%) |
| Presentación IAM | |
| Tiempo desde contacto médico a angioplastia, minutos | 97,9 |
| Revascularización exitosa, n (%) | 216 (100%) |
| FEVI al alta, % | 52,4 ± 13,4 |
| Lesión culpable | |
| Tronco común izquierdo, n (%) | 15 (6,9 %) |
| Arteria descendente anterior, n (%) | 89 (41,2 %) |
| Arteria circunfleja, n (%) | 23 (10,7 %) |
| Arteria coronaria derecha, n (%) | 88 (40,7 %) |
| Injerto venoso, n (%) | 1 (0,5 %) |

| | |
|---|---------------|
| Extensión de la enfermedad coronaria | |
| Enfermedad de un vaso, n (%) | 118 (54,6%) |
| Enfermedad de dos vasos, n (%) | 68 (31,5%) |
| Enfermedad de tres vasos, n (%) | 30 (13,9%) |
| VARIABLES ANALÍTICAS | |
| Hemoglobina, mg/dL | 14,5 ± 1,9 |
| Leucocitos, 10 ⁹ /L | 11,6 ± 4,3 |
| Neutrófilos, 10 ⁹ /L | 7,9 ± 4,0 |
| Linfocitos, 10 ⁹ /L | 23,6 ± 308,4 |
| Plaquetas, 10 ⁹ /L | 233 ± 70,8 |
| Troponina T, ng/ml | 4579 ± 4742,4 |
| N/L | 4,49 ± 4,13 |
| VARIABLES METEOROLÓGICAS | |
| Velocidad del viento(m/s) | 2,2 ± 0,7 |
| Temperatura (°C) | 13,2 ± 4,1 |
| Humedad relativa (%) | 81,3 ± 6,9 |
| Presión (hPa) | 979,2 ± 6,4 |
| Precipitación (mm) | 3,1 ± 3,2 |
| CONTAMINANTES EN FASE GAS | |
| SO ₂ (µg/m ³) | 9,1 ± 3,7 |
| NO ₂ (µg/m ³) | 33,2 ± 8,7 |
| NO (µg/m ³) | 30,2 ± 24,4 |
| CO (mg/m ³) | 0,4 ± 0,1 |
| O ₃ (µg/m ³) | 36,2 ± 14,3 |
| C ₆ H ₆ (µg/m ³) | 0,7 ± 0,3 |
| C ₇ H ₈ (µg/m ³) | 2,5 ± 1,4 |
| C ₈ H ₁₀ (µg/m ³) | 1,4 ± 0,8 |
| Partículas atmosféricas | |
| PM10 (µg/m ³) | 29,4 ± 8,4 |

Tabla 9. Características basales de toda la muestra.

Según la mediana de los niveles de troponina, los pacientes se dividieron en dos grupos de 108 pacientes (infarto de gran tamaño vs infarto de pequeño tamaño). Las características basales entre ambos grupos se detallan en la tabla 10. En el grupo de infarto de pequeño tamaño la edad media era de $62 \pm 12,8$ años. Un 82,4% de los pacientes eran varones y un 17,6% mujeres. Esta diferencia en el sexo puede ser debida a que el infarto agudo de miocardio es una patología más frecuente en varones. De acuerdo a las comorbilidades, un 18,5% había padecido un infarto previamente, un 1,9% padecían insuficiencia renal, un 1,9% padecían enfermedad arterial periférica y también un 1,9% habían sufrido un ictus. En cuanto a los factores de riesgo clásicos, el más frecuente fue el hábito tabáquico en un 63%, seguido por la hipertensión arterial (38,9%), dislipemia (33,3%) y diabetes mellitus (20,4%). La revascularización fue exitosa en el 100% de los pacientes, y la función ventricular medida al alta era de $55,4 \pm 10,4$ %. Respecto a la arteria coronaria con mayor frecuencia afectada estaba la coronaria derecha en un 48%, seguida por la descendente anterior en un 42%. En la gran mayoría, 56,5%, había un único vaso afecto.

Respecto al grupo de infarto de gran tamaño, la edad media era de $66,2 \pm 13,9$ años. Un 80,6% de los pacientes eran varones y un 19,4% mujeres. De acuerdo a las comorbilidades, un 15% había padecido un infarto previamente, un 5,6% padecían enfermedad arterial periférica, un 4,6% tenían insuficiencia renal y un 1,9% habían sufrido un ictus. En cuanto a los factores de riesgo clásicos, el más frecuente fue el hábito tabáquico en un 62%, seguido por la hipertensión arterial (51,9%), dislipemia (42,6%) y diabetes mellitus (29,6%). La revascularización fue exitosa en el 100% de los pacientes, y la función ventricular medida al alta era de $50,8 \pm 12,8$ %. Respecto a la arteria coronaria con mayor frecuencia afectada estaba la descendente anterior en un 47%, seguida por la coronaria derecha en un 40%. En la gran mayoría, 52,8%, había un único vaso afecto.

Los pacientes del grupo de infarto extenso eran de mayor edad y tenía peor función ventricular al alta. No había diferencias estadísticamente significativas respecto a la prevalencia de factores

de riesgo cardiovascular, así como la lesión arterial culpable ni la extensión de la enfermedad coronaria.

| | Infarto de pequeño tamaño enzimático (n=108) | Infarto de gran tamaño enzimático (n=108) | P |
|--|--|---|-------|
| Edad, años | 62±12,8 | 66,2±13,9 | 0,023 |
| Género masculino, n (%) | 89 (82,4%) | 87 (80,6%) | 0,86 |
| IAM previo, n (%) | 20 (18,5%) | 16 (15%) | 0,6 |
| EAP, n (%) | 2 (1,9%) | 6 (5,6%) | 0,28 |
| Insuficiencia renal, n (%) | 2 (1,9%) | 5 (4,6%) | 0,44 |
| Ictus, n (%) | 2 (1,9%) | 2 (1,9%) | 1 |
| Factores de riesgo cardiovascular | | | |
| Hipertensión, n (%) | 42 (38,9%) | 56 (51,9%) | 0,07 |
| Hábito tabáquico, n (%) | 68 (63%) | 67 (62%) | 1 |
| Dislipemia, n (%) | 36 (33,3%) | 46 (42,6%) | 0,21 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 22 (20,4%) | 32 (29,6%) | 0,16 |
| Presentación IAM | | | |
| Tiempo desde contacto médico a angioplastia, minutos | 69 [54-101] | 75 [59-111] | 0,29 |
| Revascularización exitosa, n (%) | 108 (100%) | 108 (100%) | 1 |
| FEVI al alta, % | 55,4±10,4 | 50,8±12,8 | 0,005 |
| Lesión culpable | | | |
| Tronco común izquierdo, n (%) | 6 (5,5%) | 9 (8,3%) | 0,61 |
| Arteria descendente anterior, n (%) | 42 (38,9%) | 47 (43,5%) | |
| Arteria circunfleja, n (%) | 11 (10,2%) | 12 (11,1%) | |
| Arteria coronaria derecha, n (%) | 48 (44,4%) | 40 (37,0%) | |
| Injerto venoso, n (%) | 1 (0,9%) | 0 (0%) | |

| Extensión de la enfermedad coronaria | | | |
|--------------------------------------|------------|------------|------|
| Enfermedad de un vaso, n (%) | 61 (56,5%) | 57 (52,8%) | 0,71 |
| Enfermedad de dos vasos, n (%) | 34 (31,5%) | 34 (31,5%) | |
| Enfermedad de tres vasos, n (%) | 23 (12%) | 17 (15,7%) | |

Tabla 10. Pacientes clasificados según el tamaño enzimático del infarto. *IAM: Infarto agudo de miocardio; EAP: Enfermedad arterial periférica.*

5.1.2 Variables analíticas

Las variables analíticas se recogen en la tabla 11. Los parámetros analíticos demostraron que, en el grupo de infarto extenso, los pacientes tenían mayores valores de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, así como un índice neutrófilo/linfocito mayor (Figura 22).

| | Infarto de pequeño tamaño enzimático (n=108) | Infarto de gran tamaño enzimático (n=108) | P |
|---------------------------------|--|---|--------|
| Hemoglobina, mg/dL | 14,8±1,6 | 14,2±2,2 | 0,019 |
| Leucocitos, 10 ⁹ /L | 10,8±3,4 | 12,5±4,9 | 0,04 |
| Neutrófilos, 10 ⁹ /L | 6,9±3,2 | 8,9±4,5 | <0,001 |
| Linfocitos, 10 ⁹ /L | 2,9±1,6 | 2,4±1,5 | 0,029 |
| Plaquetas, 10 ⁹ /L | 230±72,7 | 236±69,1 | 0,5 |
| Troponina T, ng/mL | 1391±888 | 7767±4886 | <0,001 |
| Índice N/L | 3,8±4,2 | 5,2±4 | 0,015 |

Tabla 11. Resultados analíticos en pacientes clasificados según el tamaño del infarto enzimático. N/L: neutrófilo/linfocito

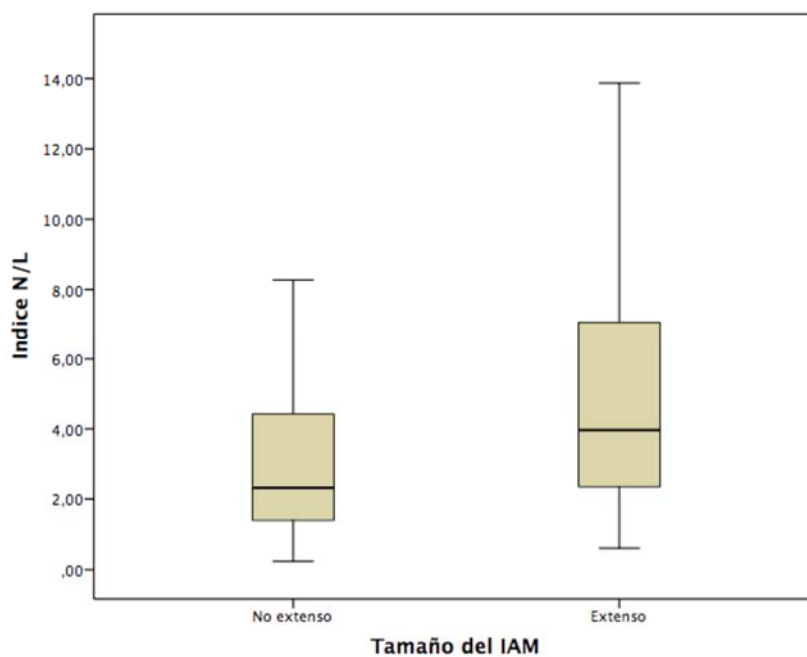


Figura 22. Relación tamaño del infarto con índice N/L. N/L: neutrófilo/linfocito

5.1.3 Variables meteorológicas

Las variables meteorológicas, contaminantes en fase gas y partículas atmosféricas se muestran en la tabla 12. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los parámetros meteorológicos ni partículas atmosféricas. Sin embargo, al comparar con exposición para ambos grupos, las concentraciones de los contaminantes en fase gas, se observó que los pacientes con infarto extenso tenían mayor exposición al dióxido de azufre y menor al ozono.

| | Infarto de pequeño tamaño (n=108) | Infarto de gran tamaño (n=108) | Valor "P" |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|-----------|
| Variables meteorológicas | | | |
| Velocidad del viento(m/s) | 2,2±0,7 | 2,1±0,6 | 0,15 |
| Temperatura (°C) | 12,9±4,2 | 13,4±4,1 | 0,42 |
| Humedad relativa (%) | 81±7 | 81,5±6,9 | 0,6 |
| Presión (hPa) | 979,3±5,9 | 979,1±6,9 | 0,78 |
| Precipitación (mm) | 3,4±3,6 | 2,8±2,8 | 0,2 |
| Contaminantes en fase gas | | | |
| SO ₂ (µg/m ³) | 8,4±3,1 | 9,7±4,1 | 0,009 |
| NO ₂ (µg/m ³) | 32,3±9,1 | 34,2±8,2 | 0,11 |
| NO (µg/m ³) | 28,1±24,4 | 32,2±24,4 | 0,21 |
| CO (mg/m ³) | 0,3±0,1 | 0,4±0,1 | 0,25 |
| O ₃ (µg/m ³) | 38,6±14,5 | 33,8±13,7 | 0,014 |
| C ₆ H ₆ (µg/m ³) | 0,6±0,3 | 0,7±0,3 | 0,57 |
| C ₇ H ₈ (µg/m ³) | 2,4±1,4 | 2,6±1,4 | 0,41 |
| C ₈ H ₁₀ (µg/m ³) | 1,4±0,8 | 1,5±0,8 | 0,38 |
| Partículas atmosféricas | | | |
| PM10 (µg/m ³) | 28,6±8,8 | 31,2±8 | 0,16 |

Tabla 12. Datos sobre la contaminación atmosférica en el aire ambiente y las variables meteorológicas entre el día anterior y los 7 días anteriores al ingreso, para los 2 grupos de estudio. CO: monóxido de carbono; C₆H₆: benceno; C₇H₈: tolueno; C₈H₁₀: xileno; NO: óxido nítrico; NO₂: dióxido de nitrógeno; O₃: ozono; SO₂: dióxido de azufre. PM10: material particulado con diámetro aerodinámico de 10 µm.

5.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN

En un modelo multivariante (tabla 13), la hipertensión arterial, los niveles de dióxido de azufre y el índice neutrófilo/linfocitos fueron predictores independientes del tamaño del infarto en pacientes con SCACEST.

| | OR* | P | Intervalo de confianza al 95% | |
|----------------------------|------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Hipertensión | 1,85 | 0,032 | 1,05 | 3,27 |
| Niveles de SO ₂ | 1,12 | 0,007 | 1,031 | 1,21 |
| N/L | 1,08 | 0,024 | 1,011 | 1,17 |

*Tras ajustar por edad ($p=0,1$), sexo ($p=0,73$), diabetes ($p=0,27$), tabaquismo ($p=0,61$), dislipidemia ($p=0,3$), tiempo desde el primer contacto médico hasta la intervención coronaria percutánea ($p=0,33$), hemoglobina ($p=0,3$) y niveles y ozono ($p=0,27$).

Tabla 13. Predictores independientes de infarto de gran tamaño enzimático en 216 pacientes con SCACEST. N/L: índice neutrófilo/linfocito. SO₂: Dióxido de azufre.

6. DISCUSIÓN

Como hemos indicado anteriormente, la contaminación atmosférica es el mayor riesgo medioambiental para la salud a nivel mundial; siendo la contaminación del aire por sí sola, causa de una importante cantidad de muertes al año (una de cada 8 de todas las muertes) ⁽¹¹⁾. A nivel europeo, causa más de 1000 muertes prematuras de media al día, más de diez veces el número de víctimas fatales por accidente de tráfico ⁽⁵²⁾. Durante el siglo XX, se produjeron varios episodios importantes de contaminación extrema del aire que centraron la atención del público y los gobiernos en el impacto adverso de la contaminación del aire en la salud pública. De estos episodios, el más conocido fue el de Londres en 1952. Durante este evento la mortalidad diaria aumentó 4 veces, manteniéndose altas tasas de mortalidad varias semanas después de resuelto el evento de contaminación del aire. La mayoría de estas muertes se atribuyeron a etiologías cardiovasculares. Estos grandes eventos contribuyeron a la aprobación de la Ley de Aire Limpio en los Estados Unidos en 1970. Con esta ley, la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. tiene la responsabilidad legal de regular los contaminantes del aire ambiente ⁽²⁹⁾. Como podemos ver, la inclusión de la contaminación ambiental en las prioridades políticas mundiales relativas a la salud ha comenzado hace relativamente poco, al ir tomando conciencia de la importancia de comprender el mayor impacto de la degradación ambiental en la salud humana, así como estimar los costes de la salud asociados con la calidad del medio ambiente. La mejora de los niveles de ingresos, mejores condiciones de trabajo, crecimiento del PIB (Producto Interior Bruto) y gasto en salud per cápita, estatus social, estilo de vida, dieta, y educación sanitaria ha llevado a un considerable aumento de la esperanza de vida en la mayoría de los países del mundo. Si bien, al mismo tiempo, los datos muestran que el impacto negativo de la contaminación en la salud pública, también debido a las actividades humanas, ha aumentado ^(53,54). Esto ha hecho que organizaciones internacionales como la OMS, la Organización para la

Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) o la UE (Unión Europea), hayan manifestado su preocupación e interés por este tema. Así, la OMS encarga periódicamente análisis en profundidad sobre el impacto de los factores ambientales sobre la salud de los ciudadanos de sus estados miembros, para así formular políticas para establecer mejores prioridades para las acciones preventivas. Los estudios e investigaciones se han centrado fundamentalmente en el agua insalubre, saneamiento e higiene; contaminación del aire interior por el uso de combustibles sólidos; y contaminación del aire exterior. Además, las estimaciones de la OMS muestran que los factores de riesgo ambientales contribuyen hasta en un 22% a la carga mundial de morbilidad por todas las causas y hasta en un 23% a todas las muertes ⁽⁵⁵⁾.

En cuanto a la protección de la salud humana, los niveles de contaminantes atmosféricos permisibles se establecen mediante las dosis a las cuales se anticipa un riesgo medible para la salud.

En 2016, la contaminación del aire fue el segundo factor de riesgo más importante de enfermedades no transmisibles en todo el mundo (figura 23), y el 91% de la población mundial estuvo expuesta en el aire a niveles de contaminación nocivos. Además 3.000 millones de personas dependen principalmente de combustibles y tecnologías contaminantes para cocinar ^(56,57). Varias sustancias químicas tóxicas y combinaciones de las mismas representan más de 3 millones de muertes por ENT en 2016, principalmente por enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cánceres. Durante la última década, el crecimiento y el envejecimiento de la población han provocado un aumento de la proporción de población vulnerable a los determinantes de las ENT, especialmente debido a la contaminación del aire y la falta de actividad física (predominantemente en los núcleos urbanos). Así mismo, el empeoramiento del cambio climático ya ha comenzado a aumentar la mortalidad cardiovascular y respiratoria debido a episodios más frecuentes de olas de calor ⁽⁵⁶⁾.

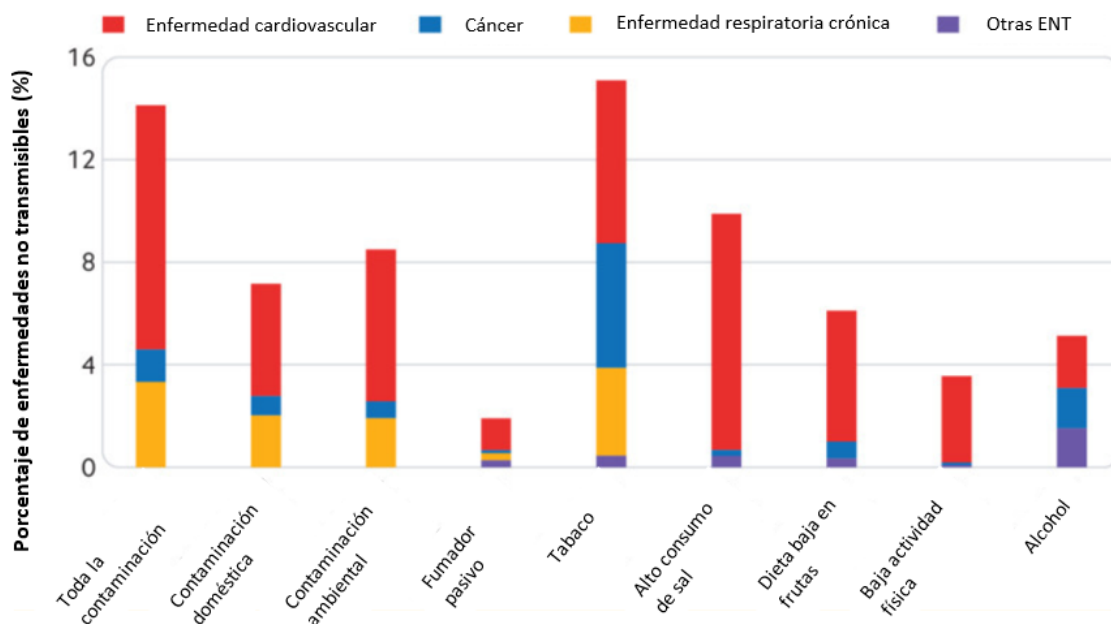


Figura 23. Porcentaje de enfermedades no transmisibles atribuidas a cada factor de riesgo.

ENT: enfermedades no transmisibles. Modificado de Prüss-Ustün et al. ⁽⁵⁶⁾

Desafortunadamente, el futuro será aún más desafiante, con cambios demográficos, urbanización, tasas de crecimiento económico mundial y niveles de vida más altos que generarán importantes consecuencias ambientales. Si continúan los patrones de crecimiento actuales y las políticas energéticas deficientes, la proporción de energía basada en combustibles fósiles en la combinación energética mundial se mantendrá en torno al 85%. Esto se traduce en que, durante el 2050, se prevé un aumento sustancial de las emisiones de SO₂ y NO_x en las principales economías emergentes, lo que conducirá y contribuirá a un aumento de las muertes prematuras relacionadas con la contaminación del aire urbano, y una alta carga de enfermedades derivadas de la exposición a sustancias químicas peligrosas, particularmente en países en desarrollo y pobres. Según los pronósticos de la OCDE, "la contaminación del aire se convertirá en la principal causa ambiental de mortalidad prematura del mundo"⁽⁵⁸⁾. Para 2050, se espera que el número de muertes prematuras por contaminación del aire alcance los 3,6 millones de personas por año en todo el mundo (más del doble que los niveles de 2010), a pesar

de las crecientes inversiones en atención médica. Por último, la carga de enfermedades relacionadas con la exposición a sustancias químicas peligrosas es significativa en todo el mundo, pero es más grave en los países en desarrollo, donde las medidas de seguridad química aún son insuficientes y las inversiones en protección ambiental se ven eclipsadas por las perspectivas de un crecimiento económico más rápido y acelerado ⁽⁵⁹⁾.

Para los países europeos, a pesar de los considerables esfuerzos que se han realizado para mejorar la calidad del medio ambiente y reducir los efectos de la contaminación en la salud humana, el impacto de estos factores sigue siendo bastante significativo. Por lo tanto, la OMS informa que factores como el acceso a agua potable y servicios de saneamiento higiénico, las condiciones de la vivienda, la calidad del aire, el entorno laboral y la exposición a condiciones climáticas extremas continúan siendo responsables del 13-20% de la carga de enfermedades en Europa ⁽⁵⁹⁾.

Hay que tener en cuenta que el impacto de la contaminación ambiental en la salud humana no se refiere solo a su influencia en la calidad de vida, sino también en el gasto en salud que genera, la productividad y las pérdidas de ingresos. Por lo tanto, si deducimos los costes directos e indirectos del impacto de la contaminación ambiental en la salud humana; estas estimaciones muestran que las medidas destinadas a mejorar la calidad del medio ambiente pueden ser inversiones muy valiosas para la salud y la prosperidad tanto de individuos como de la sociedad. Los costes sanitarios directos de las enfermedades medioambientales se pueden estimar utilizando la carga medioambiental de las enfermedades y los datos del gasto sanitario. Según datos de la OCDE, los costos directos de la atención médica debidos a la degradación ambiental son sustanciales, de hasta el 0,5% del PIB mundial. Aunque, tanto la parte del gasto sanitario en el PIB como la parte de la carga de morbilidad relacionada con el medio ambiente varían considerablemente de un país a otro. En general, la estimación de la proporción de pérdidas de salud humana relacionadas con el medio ambiente es tan alta como el 5% para los países de la

OCDE de ingresos altos, el 8% para los países de la OCDE de ingresos medios y el 13% para los países que no pertenecen a la OCDE ⁽⁵⁴⁾. Por tanto, independientemente del tipo de costes (directos e indirectos), la pérdida de salud debido a la contaminación ambiental es sustancial y requiere intervenciones sólidas; ya que estas intervenciones ambientales pueden, a su vez, ahorrar dinero en gastos de atención médica.

Fenómenos específicos de la UE, como el envejecimiento de la población y la rápida implementación de nuevas tecnologías terapéuticas y de diagnóstico, contribuyen a un aumento constante de la proporción del gasto sanitario en el PIB, pero especialmente en los países de ingresos altos y medianos, las ENT son responsables de la mayor parte de estos costes sanitarios ⁽⁶⁰⁾. Diversos estudios han calculado el coste que suponen para los sistemas sanitarios de la UE las ECV; incluyendo los costes de atención primaria, atención ambulatoria, accidentes y emergencias, atención hospitalaria y fármacos. De tal forma que las ECV costaron al sistema sanitario de la UE casi 111.000 millones en 2015 ⁽⁶¹⁾. Además del incremento del gasto sanitario que origina la contaminación, también aumentan las desigualdades a nivel de los ciudadanos como podemos ver en diversos estudios realizados por ejemplo en China. Allí, diversos investigadores han observado cómo el rápido crecimiento económico del país se ha acompañado de un aumento de la contaminación, lo cual ha generado grandes daños a la salud y ha alterado el gasto público en salud; además de aumentar las desigualdades. Yang y Liu demostraron que el deterioro de la salud debido a la contaminación aumenta aún más la desigualdad en el acceso a los servicios de salud, afecta el nivel de ingresos disponibles y el presupuesto para la atención de la salud. Esto ejemplifica los efectos negativos, particularmente en personas de bajos ingresos ⁽⁶²⁾.

Una gran bibliografía epidemiológica proporciona evidencia de que la exposición a la contaminación ambiental contribuye a la mortalidad CV. Estos efectos cardiovasculares

asociados con la exposición a PM pueden clasificarse a corto y largo plazo. La exposición a corto plazo (horas a semanas) puede desencadenar enfermedades cardiovasculares relacionadas con una mayor mortalidad y eventos no fatales; mientras que la exposición a largo plazo (algunos años) aumenta la mortalidad cardiovascular incluso más que la exposición a corto plazo, y disminuye la esperanza de vida ⁽²⁹⁾.

Según varias series de estudios, se estima que un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de PM_{2.5} en una media de 24 horas, incrementa el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular entre un 0,4% a un 1% aproximadamente. Si bien este mayor riesgo no afecta por igual a toda la población, sino principalmente a población susceptible (edad avanzada, enfermedad coronaria o enfermedad cardíaca estructural). Cuando nos referimos a la exposición a largo plazo, varios estudios estiman que el riesgo relativo asociado con vivir en áreas expuestas a altos niveles de PM es mayor que el incremento por una exposición de menor duración (RR entre 1,06 y 1,76 por $10 \mu\text{g PM}_{2.5}/\text{m}^3$) ^(34,63).

Se han realizado varios estudios en todo el mundo para investigar mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas diaria, relacionada con la exposición a PM, siendo uno de los más grandes, realizado en Estados Unidos, el estudio Nacional de Morbilidad, Mortalidad y Contaminación del Aire (NMMAPS) ^(64,65). A nivel europeo el estudio APHEA ⁽⁶⁶⁾ y APHEA-2 ⁽⁶⁷⁾ estudiaron la relación entre la exposición a corto plazo a PM y la mortalidad CV. Todos estos estudios revelaron que, las PM se asociaron significativamente con la mortalidad diaria por todas las causas y CV.

Los efectos a largo plazo pueden ser más nocivos sobre la mortalidad CV, debido a una exposición acumulada a PM. Miller et al. revelaron que la exposición a largo plazo a la contaminación del aire por partículas finas estaba asociada con la incidencia de enfermedad cardiovascular y muerte entre mujeres posmenopáusicas según los datos de 36 áreas metropolitanas de Estados Unidos ⁽⁶⁸⁾.

Además de con la mortalidad CV, se asocian de forma específica con las siguientes patologías:

- Arritmias cardiacas.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en la práctica clínica, con una prevalencia que está continuamente aumentando. Varios estudios han encontrado relación de la exposición a la contaminación ambiental, tanto a gases o como PM, con el desarrollo de FA. Links et al. encontraron en 176 pacientes con desfibriladores implantables, que las PM_{2.5} son un trigger para el desarrollo de FA, estando asociado con un incremento de la probabilidad de FA del 26% (intervalo de confianza al 95%: 8-47%) por cada incremento en 6.0 µg/m³ en la concentración de PM_{2.5} en pacientes con enfermedades cardiacas ⁽⁶⁹⁾. Así mismo se ha encontrado un incremento del riesgo de FA en relación con el aumento de la concentración de ozono en la hora previa a la arritmia (odds ratio 2.08; con un intervalo de confianza del 95%: 1.22-3.54) ⁽⁷⁰⁾. En un meta análisis de estudios observacionales que incluyó a 461.441 pacientes de 4 estudios, había asociación estadísticamente significativa entre la FA y los gases contaminantes así como con las PM_{2.5} ⁽⁷¹⁾ (Figura 24 y 25).

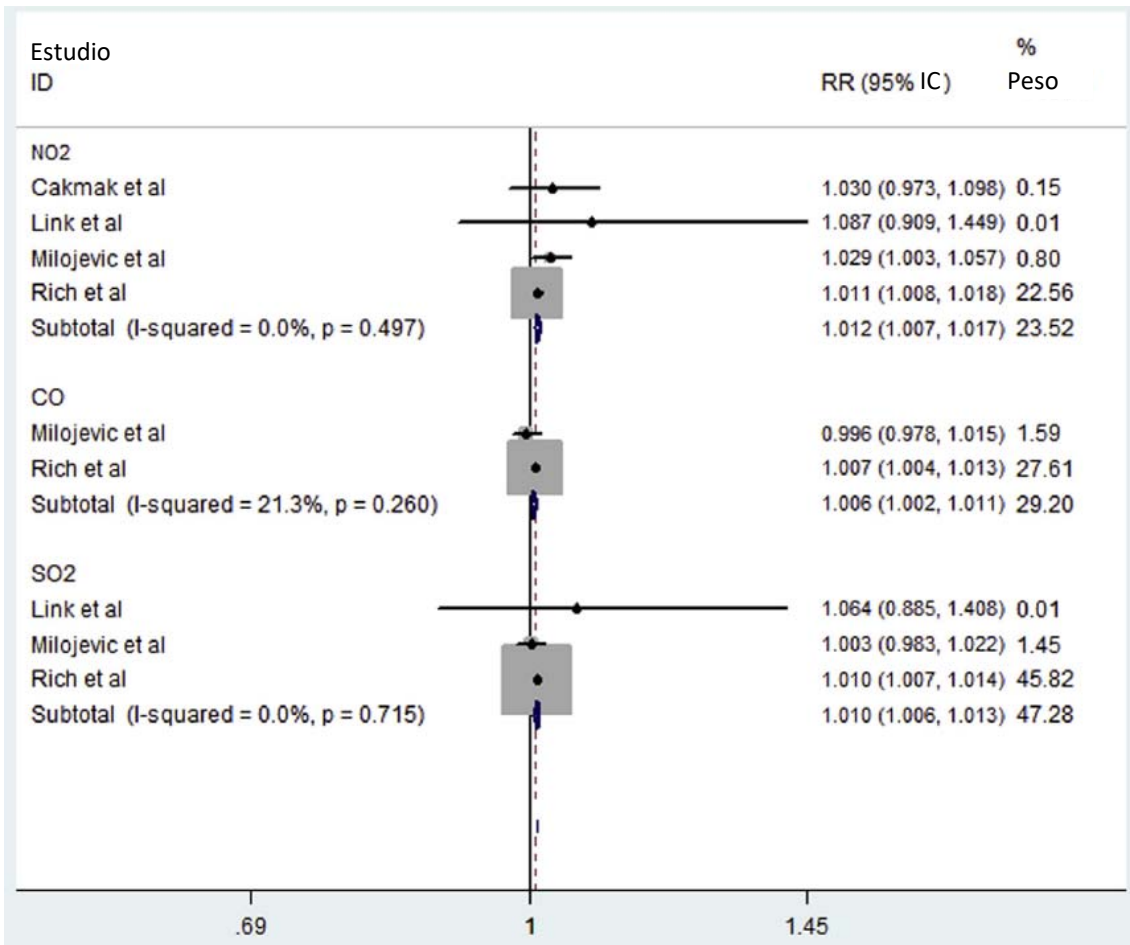


Figura 24. Forest plot que demuestra la asociación entre la ocurrencia de FA y NO₂, CO, SO₂.

Modificado de Shao et al. ⁽⁷¹⁾

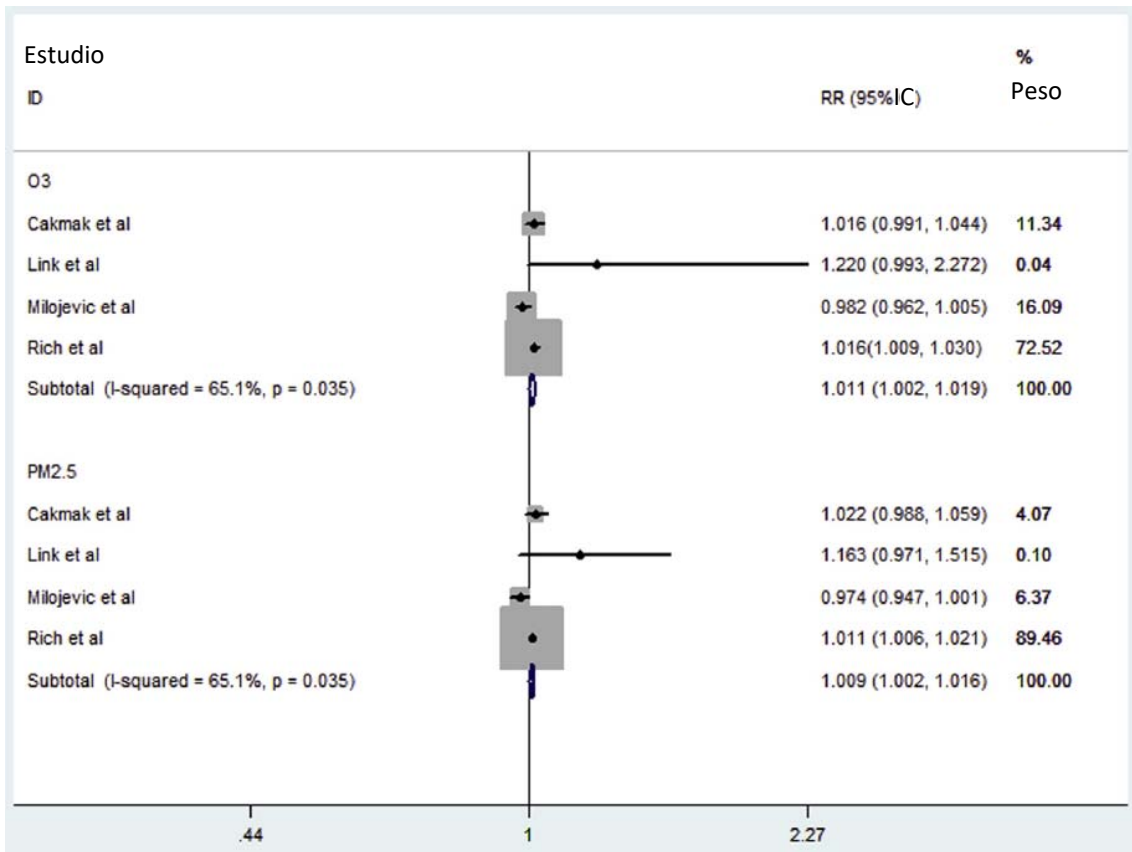


Figura 25. Forest plot que demuestra la asociación entre la ocurrencia de FA y O₃ y PM2.5.

Modificado de Shao et al. (71)

Pero la contaminación ambiental, sobre todo la exposición a PM2.5, también se ha relacionado con un riesgo incrementado de arritmias ventriculares en pacientes con arritmia en los 3 días previos (72) (Figura 26).

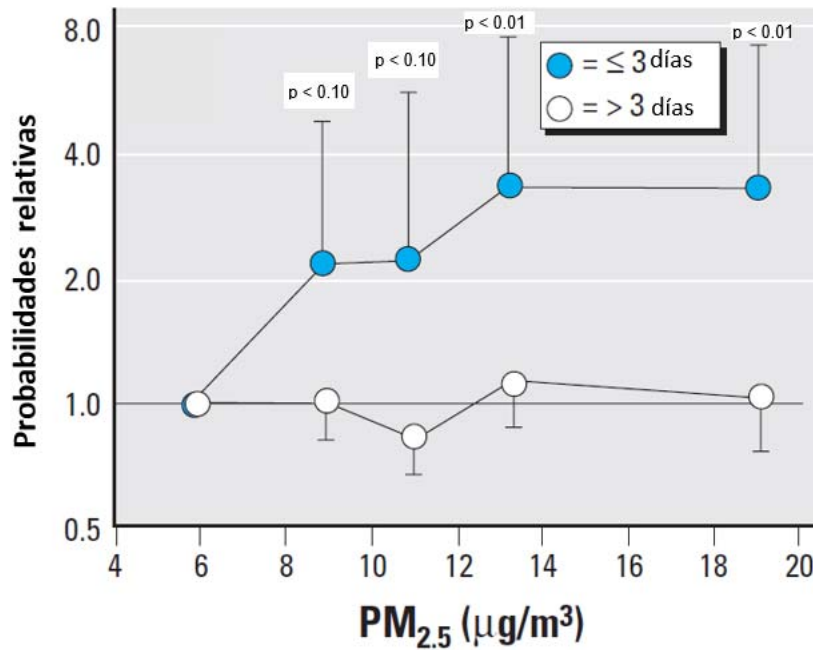


Figura 26. Probabilidades relativas de arritmias ventriculares versus quintiles de PM_{2.5}, ≤ 3 días y > 3 días después de una arritmia previa. Modificado de Dockery et al. ⁽⁷²⁾

- Infarto agudo de miocardio

Una parte muy importante de la morbimortalidad relacionada con la exposición a la contaminación ambiental está relacionada con el desarrollo de SCA. Son muchos los estudios que han analizado esta relación.

Varios estudios han encontrado que incrementos en la exposición a PM_{2.5} en los días o semanas previas al evento coronario se asocian a un mayor riesgo de IAM ^(73,74). Como hemos comentado anteriormente el IAM se puede clasificar en SCACEST y SCASEST; y si hay diferencias entre la relación de exposición a la contaminación ambiental y el tipo de IAM también se ha estudiado. Gardner et al. analizaron mediante un método de casos cruzados en 338 pacientes con SCACEST y 339 pacientes con SCASEST, el riesgo de SCACEST y SCASEST asociado con un aumento de las concentraciones de PM. Ellos concluyeron que el aumento de las concentraciones de PM_{2.5} en

la hora anterior al inicio del SCA se asoció con un mayor riesgo de SCACEST pero no de SCASEST⁽⁷⁵⁾. En consonancia con estos datos fueron los resultados hallados en un estudio realizado en China, en el cual también la exposición a corto plazo a PM_{2.5} incrementa el riesgo de SCACEST pero no de SCASEST⁽⁷⁶⁾.

Si bien, el riesgo de IAM no solo se ha relacionado con la exposición a PM_{2.5}. Mustafic et al. realizaron un meta análisis analizando la asociación a corto plazo entre la exposición a los principales contaminantes ambientales (ozono, monóxido de carbono, dióxido de nitrógeno, dióxido de sulfuro y PM) con el riesgo de IAM; encontrando una asociación estadísticamente significativa, entre el riesgo de padecer dicha patología y todos los contaminantes a excepción del ozono. Aunque la magnitud de la asociación es relativamente pequeña si la comparamos con los factores de riesgo clásicos como la HTA, DM o el tabaco que oscilan entre 2 y 3,59, la fracción atribuible a la población de cada contaminante no es insignificante ya que la mayoría de la población está expuesta a la contaminación ambiental, por lo tanto una mejora en la calidad del aire podría tener un efecto significativo en la salud pública⁽⁷⁷⁾.

Además, se ha encontrado incremento en la incidencia de SCA con el aumento de las concentraciones de PM. Este es el caso de este estudio realizado en Irán dónde un incremento en 10 µg/m³ de PM₁₀ y PM_{2.5} incrementaría en un 10,10% y un 10,06% respectivamente, la incidencia de SCACEST⁽⁷⁸⁾.

Pero no sólo con la exposición a corto plazo se ha encontrado un incremento del riesgo de eventos coronarios. Cesaroni et al. estudiaron el efecto de la exposición a largo plazo a contaminantes ambientales sobre la incidencia de eventos coronarios agudos en 11 cohortes europeas que participan en el estudio ESCAPE (Estudio Europeo de Cohortes para los Efectos de la Contaminación del Aire), durante un seguimiento de 11,5 años. Ellos observaron un aumento del 18% del riesgo de eventos coronarios agudos por un aumento de 5 µg/m³ en PM_{2.5} (RR 1,18, intervalo de confianza al 95% 1,01-1,39)⁽⁷⁹⁾. Esto parece debido a que la exposición a largo plazo a PM_{2.5} se asocia a la progresión tanto subclínica como clínica de la aterosclerosis, la cual

contribuye a la incidencia y desarrollo de SCA ⁽⁸⁰⁾. En el estudio MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution) se observó cómo la exposición a largo plazo a PM_{2.5} se asoció de forma significativa con un descenso de la función endotelial ⁽⁸¹⁾.

La muerte súbita coronaria es la manifestación más grave del SCA y la causa más común de muerte súbita cardíaca. Un meta análisis publicado en 2013, mostró una asociación positiva entre la exposición a corto plazo a PM y la aparición de parada cardíaca extra hospitalaria ⁽⁸²⁾.

- Insuficiencia cardíaca

Una asociación positiva entre el incremento de la exposición a corto plazo a contaminación ambiental y el riesgo de hospitalización y muerte por IC, han sido observados. La hospitalización por IC o la muerte se asociaron con aumentos en la concentración del monóxido de carbono (3,52% por 1 parte por millón; intervalo de confianza al 95%: 2,52–4,54), dióxido de azufre (2,36% por 10 partes por billón; intervalo de confianza al 95%: 1,35–3,38) y dióxido de nitrógeno (1,70% por 10 partes por billón; intervalo de confianza al 95%: 1,25–2,16). Los aumentos en la concentración de partículas se asociaron con hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte (PM_{2.5} 2,12% por 10 µg/m³, intervalo de confianza al 95%: 1,42–2,82; PM₁₀ 1,63% por 10 µg/m³, intervalo de confianza al 95%: 1,20–2,07) ⁽⁸³⁾.

- Accidente cerebrovascular

Al igual que ocurre con los SCA, la exposición a niveles elevados, tanto de PM como componentes gaseosos en los 7 días precedentes, también se asocia con un riesgo aumentado de hospitalización y mortalidad por ictus ⁽⁸⁴⁾. En el estudio ESCAPE se observó un incremento del 19% del riesgo de ictus por 5 µg/m³ de incremento de PM_{2.5} ⁽⁷⁹⁾.

- HTA y resistencia a la insulina

La contaminación ambiental se ha relacionado con la HTA y el desarrollo de resistencia a la insulina. Numerosos estudios han demostrado un vínculo entre los niveles de PM2.5 y carbono negro entre otros contaminantes, con una elevación de la presión arterial en horas o días ^(85,86). En una cohorte de individuos no hipertensos, cada aumento de 10 µg/m³ de PM2.5 se asoció con una odds ratio de 1,13 (intervalo de confianza al 95%: 1,05-1,22) para el desarrollo de HTA ⁽⁸⁷⁾.

Al igual que con la HTA, la contaminación ambiental se ha relacionado con la resistencia a la insulina, DM y obesidad. En un meta análisis con un total de 2.371.907 sujetos y 21.095 casos incidentes de DM tipo 2, el riesgo relativo de diabetes aumentó en un 39% por 10 µg/m³ de aumento de PM2.5 ⁽⁸⁸⁾. Así mismo, se ha observado una mayor incidencia de resistencia a la insulina y obesidad en niños, que indican un posible futuro desarrollo de diabetes ⁽⁸⁹⁾.

Como hemos ido comentando el efecto en la mortalidad de la contaminación ambiental lo ejerce fundamentalmente debido a enfermedades cardíacas e ictus, que suponen así mismo las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Así pues, disminuyendo la contaminación del aire, podríamos reducir la morbilidad y mortalidad derivada de las enfermedades cardiovasculares ⁽¹⁴⁾.

Dentro de los contaminantes del aire, como hemos visto, se incluyen contaminantes gaseosos (como monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, ozono y dióxido de azufre) y partículas en suspensión. Como hemos ido comentando, estas últimas fundamentalmente, se han relacionado con múltiples afecciones cardiovasculares y en concreto parece que las que más se relacionan son las PM2.5, las cuales provienen del tráfico y de la industria, y las ultrafinas ya que ambas pueden, con mayor facilidad, alcanzar las vías respiratorias de menor tamaño y alveolos; e incluso las ultrafinas pueden atravesar la membrana alveolo-capilar y diseminarse entonces a

través de la circulación sistémica, hallándose en órganos lejanos. De tal forma que se han propuesto varias vías por las cuáles las PM causan enfermedades cardiovasculares ⁽³²⁾.

Además del tamaño de las partículas, la calidad de las partículas (componentes) también desempeña un papel importante en los efectos nocivos relacionados con las partículas. Los componentes de las partículas varían espacial y temporalmente, lo que incluye metales peligrosos para la salud, como el cobre, el plomo, el hierro, el níquel y el cromo que se originan en los procesos de combustión industrial o la combustión del tráfico. Así mismo; la proporción de cada uno de estos contaminantes en el aire ambiente depende de diversos factores, como el tipo de fuentes de emisión presentes en la zona, el tipo de combustible y proceso de combustión, o el grado de envejecimiento de la masa de aire, entre otros ⁽⁹⁰⁾. Estas partículas secundarias, que aparecen cuando las partículas ambientales interactúan con los gases atmosféricos (ozono, dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno y monóxido de carbono) también pueden tener efectos independientes y potencialmente sinérgicos o antagónicos entre sí y con las partículas. De tal forma que se ha observado cómo contaminantes gaseosos como CO, NO₂, NO_x, O₃ y SO₂ están estrechamente relacionados con los resultados adversos de las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en el estudio publicado por Li et al. un aumento de 10 µg/m³ en las concentraciones medias de 2 días de PM₁₀, SO₂ y NO₂ se asoció significativamente con aumentos de la mortalidad diaria por cardiopatía coronaria ⁽⁹¹⁾. En este otro un aumento de 10 µg/m³ en las concentraciones actuales de PM₁₀, SO₂ y NO₂ correspondió a incrementos del 0,56%, 2,07% y 2,90% en las consultas ambulatorias por arritmias ⁽⁹²⁾.

En nuestro estudio se encontró que aquellos pacientes con infartos de mayor tamaño habían estado expuestos a concentraciones más elevadas de dióxido de azufre. Resultados que van en consonancia con los del estudio de Domínguez-Rodríguez et al. realizado en una cohorte de pacientes de Tenerife y que observaron que los pacientes ingresados con SCA y lesiones obstructivas tenían valores más altos de dióxido de azufre ⁽⁹⁰⁾ y con el estudio APHEA-2 realizado

en Europa, en el que los ingresos hospitalarios por cardiopatía isquémica se asociaron con cambios en las concentraciones de SO₂ ⁽⁹³⁾.

El dióxido de azufre es emitido principalmente en procesos de combustión de carburantes pesados (fueloil y carbón), sobre todo en centrales térmicas, refinerías y barcos. Su presencia está generalmente asociada a la de partículas finas (< 1 µm) y ultrafinas (< 0,1 µm) de sulfato y ácido sulfúrico, es decir, este gas es precursor de este tipo de partículas ⁽⁹⁰⁾. Además, es un gas altamente soluble que, a concentraciones elevadas, puede provocar una respuesta inflamatoria a nivel de los pulmones; seguido de la liberación de citocinas proinflamatorias a la circulación sistémica causando daño endotelial e incrementando el riesgo de rotura de la placa aterosclerótica con la consiguiente trombosis ⁽⁹⁴⁾. Así mismo, en otros estudios se ha observado una relación directa entre las concentraciones ambientales de dióxido de azufre y las concentraciones en sangre de parámetros proinflamatorios y proaterogénicos. Es el caso de este estudio de Thompson et al. quienes observaron niveles sistémicos elevados de interleucina-6 como respuesta a las elevaciones promedio de SO₂ en los 4 días previos ⁽⁹⁵⁾. En este otro de Brüske et al. se encontró asociación positiva del SO₂ con la proteína asociada a la fosfolipasa A2 ⁽⁹⁶⁾.

El tamaño del infarto es de gran relevancia pronóstica en pacientes que sufren un SCACEST; por lo que una determinación precoz del tamaño del infarto es indispensable para la estratificación del riesgo. En este sentido, la resonancia magnética cardiaca (RMC) representa el gold estándar para la evaluación del tamaño del infarto y varios estudios previos podrían afirmar el fuerte y, en comparación con los modelos de riesgo clínico establecidos, el valor incremental del tamaño del infarto determinado por RMC para la predicción de resultados clínicos adversos después de un SCACEST ⁽⁹⁷⁾. Si bien su uso está limitado debido a problemas logísticos y costes. Debido a esto, sería particularmente útil estimar el tamaño y el pronóstico del infarto únicamente

midiendo la troponina cardiaca (cTn) en la circulación sistémica durante la hospitalización. Tanto la troponina I (TnI) como la troponina T (TnT) son los biomarcadores de elección para el diagnóstico de daño miocárdico, porque son los biomarcadores más sensibles y específicos para el corazón disponibles en la actualidad; aunque también nos proporcionan información pronóstica. Con el tiempo, esta sensibilidad analítica de los ensayos de Tn se ha mejorado, introduciéndose los ensayos de alta sensibilidad (hs) de troponina; que miden lo mismo, pero con una sensibilidad analítica y una precisión mejor en el rango bajo de medición ⁽⁹⁸⁾. Además, el valor máximo de troponina T ultrasensible (hscTnT) ha demostrado ser un indicador sólido del tamaño del infarto, aunque también sus valores en tiempo fijo se vieron asociados con el tamaño del infarto, la función ventricular a los 3 meses y resultados adversos al año del SCACEST ^(99,100). Esto ha hecho que se utilice en la práctica clínica. Por todo ello, nosotros elegimos el valor pico de troponina cardiaca para dividir a los pacientes en infarto de mayor o menor tamaño.

Si bien, en la actualidad existen otros biomarcadores, como la porción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-pro-BNP) y el N/L que son predictores independientes del tamaño del infarto, al igual que la troponina ⁽¹⁰¹⁾. En el SCACEST, el NT-pro-BNP es un marcador cuantitativo de estrés hemodinámico y se libera debido al estiramiento mecánico del miocardio ventricular. Varios estudios mostraron una relación entre NT-pro-BNP y el tamaño del infarto después de un SCACEST ⁽¹⁰²⁾.

Como hemos visto, los procesos inflamatorios juegan un papel fundamental en la patogenia del infarto de miocardio. Debido a la isquemia miocárdica, el sistema inmunológico se activa, tanto local como sistémicamente, con la liberación de diferentes células y biomarcadores detectables en sangre periférica. La proteína C reactiva (PCR) es uno de los reactantes de fase aguda más importantes, inducido por lesión tisular. Estudios previos encontraron una relación entre la PCR ultrasensible (hs-PCR) medida 48 h después del infarto y el tamaño del infarto ⁽¹⁰³⁾, mientras que los niveles al ingreso de hs-PCR no se correlacionaron con el tamaño del infarto ⁽¹⁰⁴⁾,

probablemente debido a la liberación retardada de PCR. Por lo tanto, la hs-PCR parece ser un marcador insuficiente para la predicción temprana del tamaño del infarto.

Debido a la necrosis de cardiomiocitos se activa una cascada inflamatoria con reclutamiento de leucocitos proinflamatorios. En concreto, los neutrófilos parecen desempeñar un papel temprano en el miocardio isquémico con una rápida aparición de neutrofilia dentro de la primera hora después del IAM, mientras que una caída en el recuento de linfocitos probablemente se deba a la protección del corazón por un exceso de neutrófilos. Debido a esta liberación prematura de neutrófilos, el N/L puede ser relevante en la estimación temprana del tamaño del infarto. En relación a esto, varios estudios encontraron correlación significativa entre neutrófilos y linfocitos y la extensión del daño miocárdico ^(101,105). El N/L relaciona los neutrófilos, que reflejan la respuesta inmune innata, y los linfocitos, que representan la respuesta inmune adaptativa, en una variable que ha demostrado más relevancia pronóstica con respecto al resultado clínico y la mortalidad después de SCACEST que el recuento absoluto de células blancas ^(106,107).

De todos los parámetros inflamatorios, N/L se reveló como el mejor marcador, así como un biomarcador independiente para la estimación del tamaño del infarto. Por lo tanto, se debe considerar su uso en la práctica clínica diaria.

Por lo tanto, debido a la importancia pronóstica del tamaño del infarto, su detección precoz para una correcta estratificación del riesgo post infarto es fundamental. De acuerdo a lo anteriormente comentado se podrían emplear puntuaciones de riesgo de acuerdo al valor de los biomarcadores anteriormente mencionados, que se relacionen con el tamaño del infarto; como son la hsTn, NT-pro-BNP y N/L. En el estudio de C. Tiller, et al. el empleo de estos 3 valores obtuvo un valor predictivo positivo de hasta más del 75% (figura 27), pudiéndose utilizar como un indicador pronóstico más unido a la función ventricular y hallazgos en la angiografía ⁽¹⁰¹⁾.

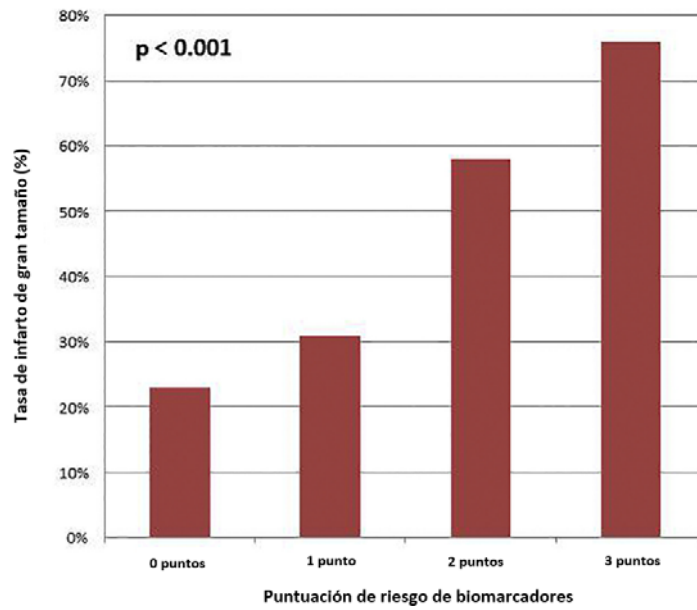


Figura 27. Relación entre la puntuación de riesgo clínico (eje x) y la predicción del tamaño del infarto al analizar hsTn, NT-pro-BNP, N/L (1 punto para cada parámetro). Modificado de Tiller et al. ⁽¹⁰¹⁾

En consonancia con estos estudios, se encuentra el nuestro en el cual los pacientes con un infarto de mayor tamaño, presentan niveles más elevados de N/L.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas:

1.- Errores en la medida de la exposición, debido a diferencias entre lo medido por las estaciones captadoras y la exposición real de cada una de las personas de una población (variabilidad interindividuo). Se trata de un problema inherente a este tipo de estudios sobre los efectos de la contaminación atmosférica.

2.- El análisis se ha realizado únicamente en pacientes ingresados por SCACEST.

3.- El clima de una región depende de distintos factores geográficos: la latitud, el relieve y el entorno geográfico; por lo que los resultados de nuestro estudio deberían verificarse con los que pudieran obtenerse en otras áreas geográficas con climatología diferente a las analizadas en el presente estudio.

4.- Se trata de un estudio observacional y retrospectivo, con las limitaciones inherentes a este tipo de análisis.

5.- El tamaño del infarto no se recogió por resonancia magnética cardíaca, técnica que se considera el patrón de oro para la evaluación del daño miocárdico y los volúmenes ventriculares.

7. CONCLUSIONES

1) La conclusión principal de la tesis es que en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria existe una asociación entre la exposición a ciertos contaminantes ambientales, el tamaño de infarto y la elevación de los marcadores de inflamación.

2) Los pacientes con infartos de miocardio más extensos presentaban niveles más altos de biomarcadores inflamatorios (índice neutrófilo/linfocito) y habían estado expuestos previamente a mayores concentraciones de dióxido de azufre y menores de ozono, comparado con los pacientes con infartos menos extensos.

3) En nuestra serie, los predictores independientes de padecer un infarto extenso fueron la exposición a dióxido de azufre, el índice neutrófilo/linfocitos y la hipertensión arterial.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res*. 2015;46:328–38.
2. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13:125–38.
3. Göran K. Hansson y Jan Nilsson. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Michael H. Crawford, John P. DiMarco, Walter J. Paulus, editor. *Cardiology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 3–15.
4. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508–79.
5. Walker S, Asaria M, Manca A, Palmer S, Gale CP, Shah AD, et al. Long-term healthcare use and costs in patients with stable coronary artery disease: a population-based cohort using linked health records (CALIBER). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:125–40.
6. Gordois AL, Toth PP, Quek RG, Proudfoot EM, Paoli CJ, Gandra SR. Productivity losses associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16:759–69.
7. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:12–85.
8. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2021 Feb 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
9. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm J-D, Teo K, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circ Res*. 2017;121:677–94.
10. INE. Defunciones según la causa de muerte - avance enero-mayo de 2019 y de 2020 [Internet]. INE. 2020 [cited 2021 Feb 6]. Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_ene_may_19_20.pdf
11. World Health Organization. Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250141>
12. World Health Organization. Health, environment and climate change [Internet]. World Health Organization. 2018. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_15-en.pdf

13. GBD 2019 risk factors collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Lond Engl*. 2020 Oct 17;396(10258):1223–49.
14. ECA. Contaminación atmosférica: nuestra salud no tiene todavía la suficiente protección [Internet]. ECA. 2018 [cited 2021 Feb 8]. Available from: www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR18_23/SR_AIR_QUALITY_ES.pdf
15. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:401.
16. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;338:1650–6.
17. Nemetz PN, Roger VL, Ransom JE, Bailey KR, Edwards WD, Leibson CL. Recent trends in the prevalence of coronary disease: a population-based autopsy study of nonnatural deaths. *Arch Intern Med*. 2008;168:264–70.
18. Peter Libby. Biología vascular de la aterosclerosis. In: Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Gordon F. Tomaselli, editors. *Braunwald Tratado de cardiología*. 10th ed. Elsevier; 2016. p. 873–89.
19. Adamson PD, Dweck MR, Newby DE. The vulnerable atherosclerotic plaque: in vivo identification and potential therapeutic avenues. *Heart Br Card Soc*. 2015;101:1755–66.
20. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Role of coronary risk factors in blood thrombogenicity and acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1001–9.
21. Peter Libby. Lipoproteins: mechanisms for atherogenesis and progression of atherothrombotic disease. In: Christie M. Ballantyne, editor. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2^a. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 53–67.
22. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;130:2354–94.
23. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;42:1289–367.
24. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation*. 2012;125:1147–56.
25. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383:999–1008.
26. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33–50.

27. Diario Oficial de la Unión Europea. Directiva 2010/75/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de noviembre de 2010 sobre las emisiones industriales (prevención y control integrados de la contaminación) [Internet]. EUR-Lex. 2010. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0075&from=ES.%20:103>.
28. Aránguez E, Ordóñez JM, Serrano J, Aragonés N, Fernández-Patier R, Gandarillas A, et al. Air pollutants and their monitoring. *Rev Esp Salud Pública*. 1999;73:123–32.
29. Weeranun D, Bode y Wayne E, Cascio. Cardiovascular effects of air pollutants. In: George Stouffer, Marschall Runge, Cam Patterson, Joseph Rossi, editor. *Netter's Cardiology*. 3rd ed. Elsevier; 2018. p. 123–7.
30. Burroughs Peña MS, Rollins A. Environmental exposures and cardiovascular disease: a challenge for health and development in low- and middle-income countries. *Cardiol Clin*. 2017;35:71–86.
31. Miller MR, Shaw CA, Langrish JP. From particles to patients: oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Future Cardiol*. 2012;8:577–602.
32. Du Y, Xu X, Chu M, Guo Y, Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J Thorac Dis*. 2016;8:E8–19.
33. Miller MR, Newby DE. Air pollution and cardiovascular disease: car sick. *Cardiovasc Res*. 2019;116:279–94.
34. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:2331–78.
35. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
36. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948–54.
37. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899–906.
38. Møller P, Jacobsen NR, Folkmann JK, Danielsen PH, Mikkelsen L, Hemmingsen JG, et al. Role of oxidative damage in toxicity of particulates. *Free Radic Res*. 2010;44:1–46.
39. Perez CM, Hazari MS, Farraj AK. Role of autonomic reflex arcs in cardiovascular responses to air pollution exposure. *Cardiovasc Toxicol*. 2015;15:69–78.
40. Cascio WE. Proposed pathophysiologic framework to explain some excess cardiovascular death associated with ambient air particle pollution: insights for public health translation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1860:2869–79.

41. Rich DQ, Kipen HM, Huang W, Wang G, Wang Y, Zhu P, et al. Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. *JAMA*. 2012;307:2068–78.
42. Ghio AJ, Hall A, Bassett MA, Cascio WE, Devlin RB. Exposure to concentrated ambient air particles alters hematologic indices in humans. *Inhal Toxicol*. 2003;15:1465–78.
43. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, Faratian D, Barath SL, Pourazar J, et al. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur Heart J*. 2008;29:3043–51.
44. Mills NL, Törnqvist H, Gonzalez MC, Vink E, Robinson SD, Söderberg S, et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1075–82.
45. Brook RD, Urch B, Dvonch JT, Bard RL, Speck M, Keeler G, et al. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension*. 2009;54:659–67.
46. Lund AK, Lucero J, Lucas S, Madden MC, McDonald JD, Seagrave J-C, et al. Vehicular emissions induce vascular MMP-9 expression and activity associated with endothelin-1-mediated pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:511–7.
47. Mills NL, Robinson SD, Fokkens PHB, Leseman DLAC, Miller MR, Anderson D, et al. Exposure to concentrated ambient particles does not affect vascular function in patients with coronary heart disease. *Environ Health Perspect*. 2008;116:709–15.
48. Bräuner EV, Møller P, Barregard L, Dragsted LO, Glasius M, Wählin P, et al. Exposure to ambient concentrations of particulate air pollution does not influence vascular function or inflammatory pathways in young healthy individuals. *Part Fibre Toxicol*. 2008;5:13.
49. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–77.
50. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the ad hoc committee for grading of coronary artery disease, council on cardiovascular surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5–40.
51. Reinstadler SJ, Feistritzer H-J, Klug G, Mair J, Tu AM-D, Kofler M, et al. High-sensitivity troponin T for prediction of left ventricular function and infarct size one year following ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;202:188–93.
52. European Commission. Mapping the sources and level of air pollution in Europe: commission publishes new air quality index and atlas [Internet]. European Commission. 2017 [cited 2021 May 1]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_17_4604
53. OECD. Human health and the environment [Internet]. OECD. 2001 [cited 2021 May 1]. Available from: <https://www.oecd.org/health/health-systems/32006565.pdf>

54. World Health Organization. Urban green spaces and health - a review of evidence (2016) [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 2021 May 1]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/urban-health/publications/2016/urban-green-spaces-and-health-a-review-of-evidence-2016>
55. Prüss-Üstün A, Wolf J, Corvalán CF, Bos R, Neira MP. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 2021 May 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204585>
56. Prüss-Ustün A, van Deventer E, Mudu P, Campbell-Lendrum D, Vickers C, Ivanov I, et al. Environmental risks and non-communicable diseases. *BMJ*. 2019;364:l265.
57. World Health Organization. Air pollution data portal [Internet]. World Health Organization. [cited 2021 May 1]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/air-pollution>
58. OECD. OECD Environmental outlook to 2050: the consequences of inaction [Internet]. OECD iLibrary. 2012 [cited 2021 May 1]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-environmental-outlook-to-2050_9789264122246-en
59. Badulescu D, Simut R, Badulescu A, Badulescu A-V. The relative effects of economic growth, environmental pollution and non-communicable diseases on health expenditures in European Union countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16.
60. Maragkoudakis P. Cost of non-communicable diseases in the EU [Internet]. EU Science Hub - European Commission. 2017 [cited 2021 May 1]. Available from: <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/societal-impacts/costs>
61. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. European cardiovascular disease statistics 2017 [Internet]. European Heart Network. 2017 [cited 2021 May 1]. Available from: <https://ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
62. Yang T, Liu W. Does air pollution affect public health and health inequality? Empirical evidence from China. *J Clean Prod*. 2018;203:43–52.
63. Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 1995. 2006;56:709–42.
64. Roberts S, Martin MA. Applying a moving total mortality count to the cities in the NMMAPS database to estimate the mortality effects of particulate matter air pollution. *Occup Environ Med*. 2006;63:193–7.
65. Stylianou M, Nicolich MJ. Cumulative effects and threshold levels in air pollution mortality: data analysis of nine large US cities using the NMMAPS dataset. *Environ Pollut*. 2009;157:2216–23.
66. Samoli E, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Anderson HR, Sunyer J, et al. Estimating the exposure-response relationships between particulate matter and mortality within the APHEA multicity project. *Environ Health Perspect*. 2005;113:88–95.

67. Samoli E, Touloumi G, Zanobetti A, Le Tertre A, Schindler C, Atkinson R, et al. Investigating the dose-response relation between air pollution and total mortality in the APHEA-2 multicity project. *Occup Environ Med.* 2003;60:977–82.
68. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2007;356:447–58.
69. Link MS, Luttmann-Gibson H, Schwartz J, Mittleman MA, Wessler B, Gold DR, et al. Acute exposure to air pollution triggers atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:816–25.
70. Rich DQ, Mittleman MA, Link MS, Schwartz J, Luttmann-Gibson H, Catalano PJ, et al. Increased risk of paroxysmal atrial fibrillation episodes associated with acute increases in ambient air pollution. *Environ Health Perspect.* 2006;114:120–3.
71. Shao Q, Liu T, Korantzopoulos P, Zhang Z, Zhao J, Li G. Association between air pollution and development of atrial fibrillation: a meta-analysis of observational studies. *Heart Lung J Crit Care.* 2016;45:557–62.
72. Dockery DW, Luttmann-Gibson H, Rich DQ, Link MS, Mittleman MA, Gold DR, et al. Association of air pollution with increased incidence of ventricular tachyarrhythmias recorded by implanted cardioverter defibrillators. *Environ Health Perspect.* 2005;113:670–4.
73. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of air pollution on the incidence of myocardial infarction. *Heart Br Card Soc.* 2009;95:1746–59.
74. Pope CA, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation.* 2006;114:2443–8.
75. Gardner B, Ling F, Hopke PK, Frampton MW, Utell MJ, Zareba W, et al. Ambient fine particulate air pollution triggers ST-elevation myocardial infarction, but not non-ST elevation myocardial infarction: a case-crossover study. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11:1.
76. Zhang Q, Qi W, Yao W, Wang M, Chen Y, Zhou Y. Ambient particulate matter (PM_{2.5}/PM₁₀) exposure and emergency department visits for acute myocardial infarction in Chaoyang district, Beijing, China during 2014: a case-crossover study. *J Epidemiol.* 2016;26:538–45.
77. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:713–21.
78. Akbarzadeh MA, Khareshi I, Sharifi A, Yousefi N, Naderian M, Namazi MH, et al. The association between exposure to air pollutants including PM₁₀, PM_{2.5}, ozone, carbon monoxide, sulfur dioxide, and nitrogen dioxide concentration and the relative risk of developing STEMI: a case-crossover design. *Environ Res.* 2018;161:299–303.
79. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events:

- prospective cohort study and meta-analysis in 11 european cohorts from the ESCAPE project. *BMJ*. 2014;348:f7412.
80. Hoffmann B, Moebus S, Möhlenkamp S, Stang A, Lehmann N, Dragano N, et al. Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2007;116:489–96.
 81. Krishnan RM, Adar SD, Szpiro AA, Jorgensen NW, Van Hee VC, Barr RG, et al. Vascular responses to long- and short-term exposure to fine particulate matter: MESA air (multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2158–66.
 82. Teng T-HK, Williams TA, Bremner A, Tohira H, Franklin P, Tonkin A, et al. A systematic review of air pollution and incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68:37–43.
 83. Shah ASV, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1039–48.
 84. Yang W-S, Wang X, Deng Q, Fan W-Y, Wang W-Y. An evidence-based appraisal of global association between air pollution and risk of stroke. *Int J Cardiol*. 2014;175:307–13.
 85. Brook RD, Urch B, Dvonch JT, Bard RL, Speck M, Keeler G, et al. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension*. 2009;54:659–67.
 86. Mordukhovich I, Wilker E, Suh H, Wright R, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Black carbon exposure, oxidative stress genes, and blood pressure in a repeated-measures study. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1767–72.
 87. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, et al. Spatial association between ambient fine particulate matter and incident hypertension. *Circulation*. 2014;129:562–9.
 88. Wang B, Xu D, Jing Z, Liu D, Yan S, Wang Y. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R173-182.
 89. Thiering E, Cyrys J, Kratzsch J, Meisinger C, Hoffmann B, Berdel D, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAplus birth cohorts. *Diabetologia*. 2013;56:1696–704.
 90. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-Afonso J, González Y, Rodríguez S, Juárez-Prera RA, Arroyo-Ucar E, et al. Relationship between short-term exposure to atmospheric sulfur dioxide and obstructive lesions in acute coronary syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:537–41.
 91. Li H, Chen R, Meng X, Zhao Z, Cai J, Wang C, et al. Short-term exposure to ambient air pollution and coronary heart disease mortality in 8 Chinese cities. *Int J Cardiol*. 2015;197:265–70.
 92. Zhao A, Chen R, Kuang X, Kan H. Ambient air pollution and daily outpatient visits for cardiac arrhythmia in Shanghai, China. *J Epidemiol*. 2014;24:321–6.

93. Sunyer J, Ballester F, Tertre AL, Atkinson R, Ayres JG, Forastiere F, et al. The association of daily sulfur dioxide air pollution levels with hospital admissions for cardiovascular diseases in Europe (the Aphea-II study). *Eur Heart J*. 2003;24:752–60.
94. Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol*. 2009;6:24.
95. Thompson AMS, Zanobetti A, Silverman F, Schwartz J, Coull B, Urch B, et al. Baseline repeated measures from controlled human exposure studies: associations between ambient air pollution exposure and the systemic inflammatory biomarkers IL-6 and fibrinogen. *Environ Health Perspect*. 2010;118:120–4.
96. Brüske I, Hampel R, Baumgärtner Z, Rückerl R, Greven S, Koenig W, et al. Ambient air pollution and lipoprotein-associated phospholipase A₂ in survivors of myocardial infarction. *Environ Health Perspect*. 2011;119:921–6.
97. Reinstadler SJ, Thiele H, Eitel I. Risk stratification by cardiac magnetic resonance imaging after ST-elevation myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30:681–9.
98. Mair J. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. *World J Cardiol*. 2014;6:175–82.
99. Boden H, Ahmed TAN, Velders MA, van der Hoeven BL, Hoogslag GE, Bootsma M, et al. Peak and fixed-time high-sensitive troponin for prediction of infarct size, impaired left ventricular function, and adverse outcomes in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013 May 15;111(10):1387–93.
100. Reinstadler SJ, Feistritzer H-J, Klug G, Mair J, Tu AM-D, Kofler M, et al. High-sensitivity troponin T for prediction of left ventricular function and infarct size one year following ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;202:188–93.
101. Tiller C, Reindl M, Holzknacht M, Klapfer M, Beck A, Henninger B, et al. Biomarker assessment for early infarct size estimation in ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2019;64:57–62.
102. Bruder O, Jensen C, Jochims M, Farazandeh M, Barkhausen J, Schlosser T, et al. Relation of B-type natriuretic peptide (BNP) and infarct size as assessed by contrast-enhanced MRI. *Int J Cardiol*. 2010;144:53–8.
103. Ørn S, Manhenke C, Ueland T, Damås JK, Mollnes TE, Edvardsen T, et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30:1180–6.
104. Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritzer H-J, Klug G, Tiller C, Mair J, et al. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:640–9.
105. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:333–7.

106. Sawant AC, Adhikari P, Narra SR, Srivatsa SS, Mills PK, Srivatsa SS. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short- and long-term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2014;21:500–8.
107. Park J-S, Seo K-W, Choi B-J, Choi S-Y, Yoon M-H, Hwang G-S, et al. Importance of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e13471.

9. ANEXOS

ANEXO 1: EVOLUCIÓN DIARIA DE LOS CONTAMINANTES

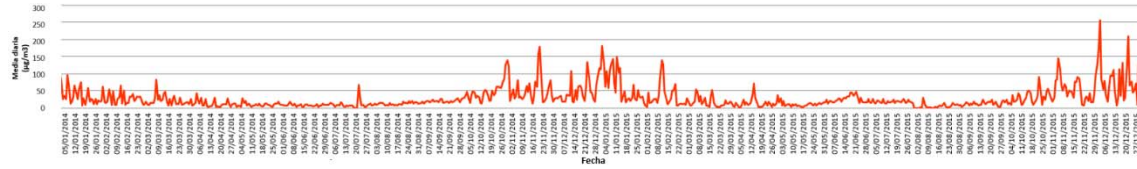


Figura 28. Evolución diaria del valor medio de monóxido de nitrógeno.

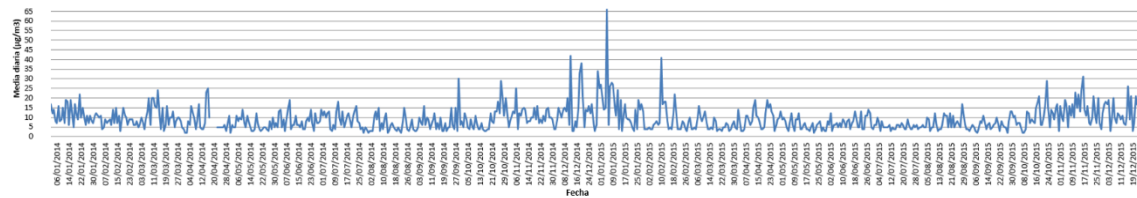


Figura 29. Evolución diaria del valor medio de dióxido de azufre.

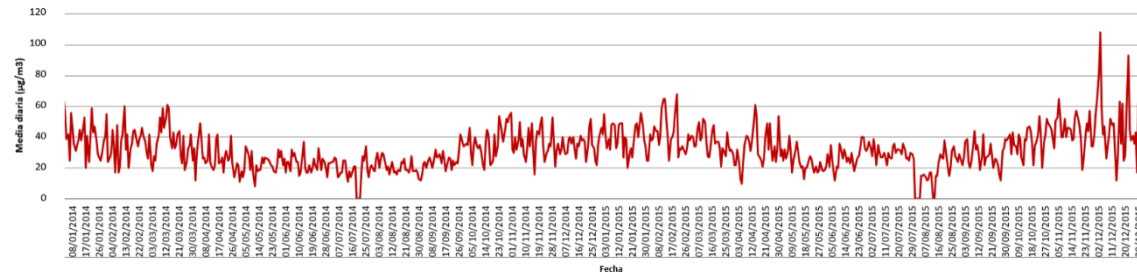


Figura 30. Evolución diaria del valor medio de dióxido de nitrógeno.

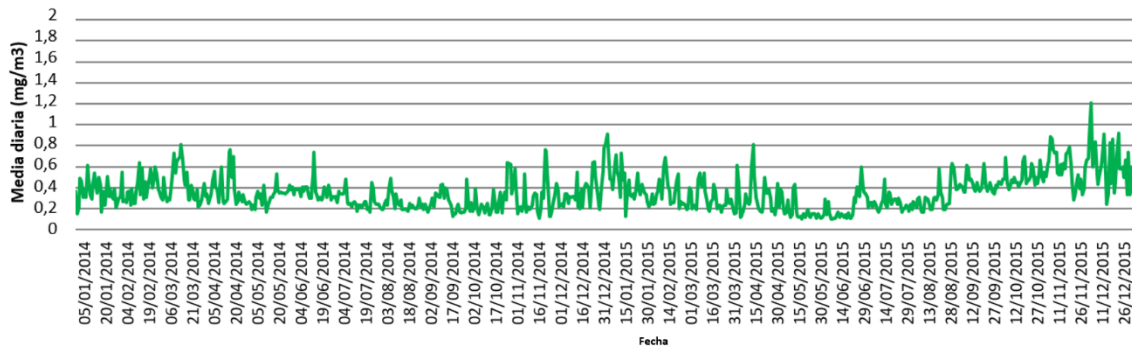


Figura 31. Evolución diaria del valor medio de monóxido de carbono.

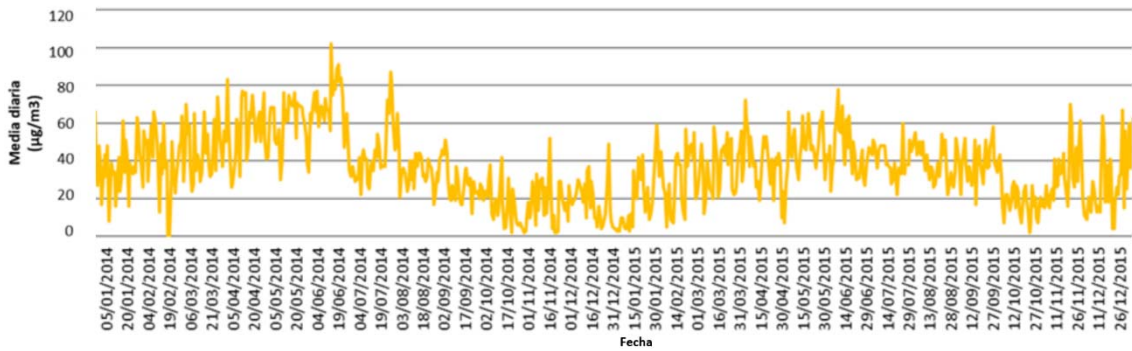


Figura 32. Evolución diaria del valor medio de ozono.



Figura 33. Evolución diaria del valor medio de tolueno.

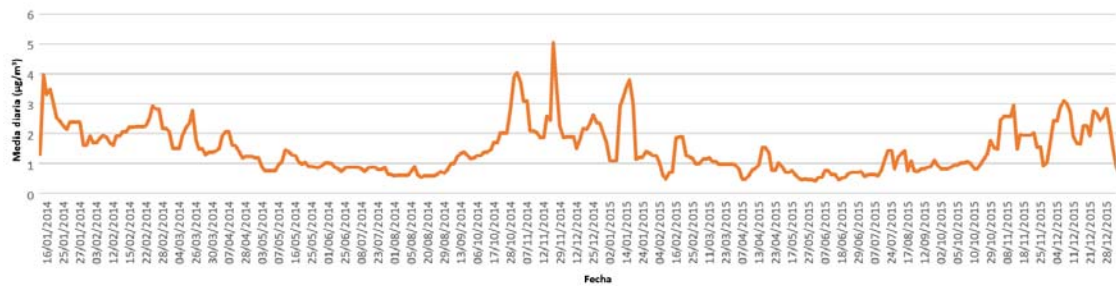


Figura 34. Evolución diaria del valor medio de xileno.

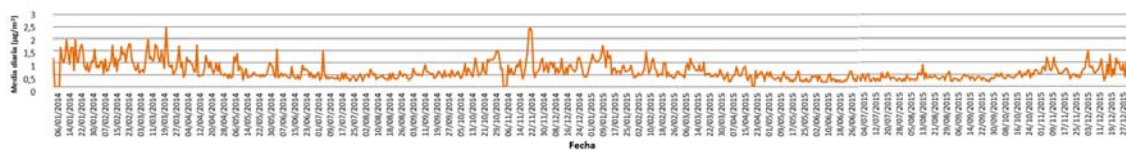


Figura 35. Evolución diaria del valor medio de benceno.

ANEXO 2: TIEMPOS RELACIONADOS CON LA REVASCULARIZACIÓN

| TIEMPOS DESDE INICIO DEL DOLOR HASTA REALIZACIÓN DE ANGIOPLASTIA | Media (SD) |
|--|---------------|
| Tiempo desde inicio del dolor a contacto médico, minutos | 175,8 (224,8) |
| Tiempo desde inicio del dolor a realización de ECG, minutos | 189,3 (230,4) |
| Tiempo desde inicio del dolor a activación código corazón, minutos | 237,1 (301,1) |
| Tiempo desde realización de ECG a activación de código corazón, minutos | 49,3 (126,1) |
| Tiempo desde contacto médico a activación del código corazón, minutos | 61,0 (128,9) |
| Tiempo desde activación código corazón a llegada a sala de hemodinámica, minutos | 25,3 (13,9) |
| Tiempo desde llegada a sala de hemodinámica a punción arterial, minutos | 10,5 (5,9) |
| Tiempo desde llegada a sala de hemodinámica a apertura de arteria, minutos | 21,8 (9,8) |
| Tiempo desde inicio del dolor a apertura de arteria, minutos | 283,0 (302,3) |
| Tiempo desde contacto médico a apertura de arteria, minutos | 98 (78,4) |
| Tiempo desde activación del código corazón a apertura de arteria, minutos | 47,0 (16,6) |

Tabla 14. Tiempos relacionados con la revascularización.

ANEXO 3: COMUNICACIONES/PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

3.1 Influence of air pollution exposure on systemic inflammation and enzymatic infarct size in patients with STEMI successfully treated with primary PCI

AUTORES: L. Diaz-Chiron, L. Negral, A. Suarez, I. Pascual, B. Suarez-Pena, Y. Fernandez-Nava, R. Diaz, D. Hernandez-Vaquero, S. Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, A. Dominguez-Rodriguez, L. Castrillon, C. Moris, P. Avanzas Fernandez (Oviedo and Santa Cruz de Tenerife, ES)

CONGRESO: European Society of Cardiology Congress (2018, Munich, Germany)

NÚMERO: European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy565.P2517

Funding Acknowledgements: Support for this work came as a grant from the Department for International Development, UK as part of the CIRCLE fellowship.

P2517
Influence of air pollution exposure on systemic inflammation and enzymatic infarct size in patients with STEMI successfully treated with primary PCI

L. Diaz-Chiron¹, L. Negró², A. Suarez¹, I. Pascual¹, B. Suarez-Pena², Y. Fernandez-Navas², R. Diaz¹, D. Hernandez-Vaquero¹, S. Rodriguez³, P. Abreu-Gonzalez⁴, A. Dominguez-Rodriguez⁵, L. Castellón⁶, C. Moris¹, P. Aranzas Fernandez¹. ¹Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; ²University of Oviedo, Oviedo, Spain; ³Zafra Atmospheric Research Centre, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ⁴University of La Laguna, Tenerife, Spain; ⁵University Hospital of the Canaries, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Background: Ambient air pollution is an emerging risk factor for cardiovascular mortality. The role of systemic inflammation in this setting is not fully understood. **Purpose:** To analyse the influence of the exposure to air pollution on systemic inflammation and infarct size in patients with STEMI.

Methods: We studied 210 consecutive STEMI patients. Atmospheric pollutants, meteorological variables and systemic inflammation parameters (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) were measured. Patients were divided in two groups according to median tropin value (table).

Results: Group A had higher NLR and were significantly more exposed to SO₂ and less to CO, compared to group B (table). In multivariate analysis, predictors of large infarct size were: hypertension, SO₂ levels (OR: 1.1; 1.03–1.2; P=0.007) and NLR (OR: 1.08; 1.01–1.2; P=0.024).

| | Group A (large infarct size) (n=108) | Group B (small infarct size) (n=108) | Pvalue |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Biochemical parameters | | | |
| NLR, units | 5.294 | 3.844.4 | 0.016 |
| Troponin T, ng/L | 77.674±88.6 | 1501±88.8 | <0.001 |
| Meteorological variables | | | |
| Wind speed (m/s) | 2.1±0.6 | 2.2±0.7 | 0.15 |
| Temperature (°C) | 13.4±4.1 | 12.9±4.2 | 0.42 |
| Relative humidity (%) | 81.5±5.9 | 81±7 | 0.6 |
| Pressure (hPa) | 979.1±5.9 | 979.2±5.9 | 0.78 |
| Gaseous pollutants | | | |
| SO ₂ (µg/m ³) | 9.794.1 | 8.443.1 | 0.009 |
| NO ₂ (µg/m ³) | 34.2±8.2 | 32.2±9.1 | 0.11 |
| NO (µg/m ³) | 32.2±24.4 | 28.1±24.4 | 0.21 |
| CO (mg/m ³) | 0.4±0.1 | 0.3±0.1 | 0.25 |
| O ₃ (µg/m ³) | 32.8±13.7 | 36.6±14.5 | 0.014 |
| Ca H ₂ (µg/m ³) | 0.7±0.3 | 0.6±0.3 | 0.57 |
| Cr H ₂ (µg/m ³) | 2.8±1.4 | 2.4±1.4 | 0.41 |
| Cd H ₂ (µg/m ³) | 1.5±0.8 | 1.4±0.8 | 0.38 |
| Atmospheric particles | | | |
| PM-10 (µg/m ³) | 31.2±8 | 28.6±8.8 | 0.16 |

Conclusions: In STEMI patients treated with primary PCI, exposure to SO₂ was associated to raised systemic inflammation and larger infarct size, particularly in hypertensive patients.

DIABETES, ADIPOSITY AND METABOLIC SYNDROME

P2518
Arrhythmias and heart rate increase in the LEADER trial and relation to risk of cardiovascular events

M. Husain¹, S.C. Bain², J.F.E. Mann³, M. Nauck⁴, N. Poulter⁵, F.M.M. Saares⁶, B. Goldman⁷, A. Bloch Thomsen⁸, S. Marsó⁹. ¹Toronto General Hospital Research Institute, Toronto, Canada; ²Swansea University, Swansea, United Kingdom; ³Riedach Alexander University, Erlangen, Germany; ⁴Ruhr University Bochum (RUB), Bochum, Germany; ⁵Imperial College London, London, United Kingdom; ⁶Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark; ⁷HCA Midwest Health Heart & Vascular Institute, Kansas City, United States of America. On behalf of LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators

Background: Epidemiological data suggest that a higher resting heart rate (HR) is associated with a higher risk of cardiovascular (CV) events and death. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists can increase HR. In the LEADER trial (NCT01175048), liraglutide significantly reduced the risk of major adverse CV events (MACE); CV death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke) by 13% vs placebo (PBO) in people with type 2 diabetes and high CV risk.

Purpose: In a post hoc analysis from LEADER, we evaluated the frequency of arrhythmias and, for patients with HR increases <10 or ≥10 beats per minute (bpm) at 6 months, the risk of CV events.

Methods: In LEADER, 9340 patients with type 2 diabetes and high CV risk were randomised 1:1 to add liraglutide or PBO to standard care, and followed for 3.5–5 years. Serious adverse events and non-serious medical events of special interest related to HR were systematically collected and reviewed. Cox regression analysis was used to evaluate the risk of CV events in patients with HR increases <10 bpm or ≥10 bpm at 6 months.

Results: Mean HR increased by 3 bpm for liraglutide vs PBO. The overall frequency of cardiac arrhythmias was 4.9% in both arms, based on adverse event

reporting. The types and rates of arrhythmias reported were generally similar in both arms, with low numbers for most arrhythmias and numerically fewer events of ventricular tachycardia and cardiac arrest in the PBO and liraglutide arms, respectively (Table). In total, 3002 (84.3%) patients receiving liraglutide and 3683 (78.8%) receiving PBO had a HR increase from baseline <10 bpm at 6 months. Among these patients, liraglutide significantly decreased the risk of MACE (hazard ratio [95% CI]: 0.94 [0.73–0.96], p=0.01) and non-significantly decreased the risk of heart failure (HF) hospitalisation (0.81 [0.65–1.02]; p=0.07) vs PBO. A total of 1435 (30.7%) patients receiving liraglutide and 750 (16.1%) receiving PBO had a HR increase from baseline ≥10 bpm at 6 months. In this subgroup, liraglutide non-significantly decreased the risk of MACE (hazard ratio [95% CI]: 0.92 [0.72–1.17], p=0.51) and HF hospitalisation (0.94 [0.63–1.43], p=0.78) vs PBO.

| | Liraglutide N=4648 | | | | Placebo N=4672 | | | |
|------------------------------|-----------------------|-----|--------|------|-------------------|-----|--------|------|
| | N | % | 95% CI | P | N | % | 95% CI | P |
| Cardiac arrhythmias* | 228 | 4.9 | 203 | 1.44 | 229 | 4.9 | 219 | 2.87 |
| Atrial fibrillation | 91 | 1.9 | 115 | 0.65 | 96 | 2.1 | 116 | 0.65 |
| Ventricular tachycardia | 18 | 0.4 | 28 | 0.16 | 8 | 0.2 | 11 | 0.06 |
| Atrial flutter | 17 | 0.4 | 20 | 0.11 | 17 | 0.4 | 19 | 0.11 |
| Cardiac arrest | 20 | 0.4 | 20 | 0.11 | 31 | 0.7 | 31 | 0.17 |
| Cardio-respiratory arrest | 15 | 0.3 | 15 | 0.08 | 13 | 0.3 | 15 | 0.08 |
| Bradycardia | 11 | 0.2 | 11 | 0.06 | 11 | 0.2 | 11 | 0.06 |
| Arrhythmias | 10 | 0.2 | 11 | 0.06 | 6 | 0.1 | 6 | 0.03 |
| AV block complete | 10 | 0.2 | 10 | 0.06 | 9 | 0.2 | 9 | 0.05 |
| Stem node dysfunction | 10 | 0.2 | 10 | 0.06 | 9 | 0.2 | 9 | 0.05 |
| Supraventricular tachycardia | 9 | 0.2 | 9 | 0.05 | 7 | 0.1 | 9 | 0.05 |

*All analysis on: *Serious AEs or non-serious medical events of special interest related to cardiac arrhythmias were identified by reviewing events reported within the high-level group term: Cardiac arrhythmias. AE, adverse event; AV, atrioventricular; N, number of events; %, number of patients; 95% CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio; HF, heart failure; PBO, placebo.

Conclusions: The increased mean HR observed with liraglutide was not accompanied by an overall higher frequency of arrhythmias vs PBO. Liraglutide decreased the risk of CV events vs PBO in both subgroups regardless of HR increase <10 or ≥10 bpm.

Funding Acknowledgements: Novo Nordisk A/S

P2519
Comparison of SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors for mortality outcomes in participants with type 2 diabetes: a network meta-analysis of 96 studies

S.L. Zheng¹, A.J. Roddick². ¹Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; ²King's College London, London, United Kingdom

Background: The glucose-lowering agents SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors have demonstrated cardiovascular safety in participants with type 2 diabetes. Their comparative clinical efficacy for mortality has not been tested in randomised controlled trials (RCT) and is not known.

Purpose: To use a network approach to determine comparative efficacy of SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors in reducing all-cause mortality.

Methods: Frequentist random-effects network meta-analysis of randomised controlled trials comparing SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors with each other or control (placebo or no treatment) in participants with type 2 diabetes. The outcome was all-cause mortality and cardiovascular mortality.

Results: There were 96 studies, enrolling 134,067 participants, included for meta-analysis. Compared with control, all-cause mortality was reduced with SGLT-2 inhibitors (RR 0.88, 95% CI 0.72 to 0.90, P<0.001) and GLP-1 agonists (RR 0.88, 95% CI 0.82 to 0.95, P=0.001) but not with DPP-4 inhibitors (RR 1.02, 95% CI 0.94 to 1.11, P=0.60) (Figure). SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists reduced all-cause mortality when compared to DPP-4 inhibitors (RR 0.78, 95% CI 0.69 to 0.90, P=0.001; and RR 0.86, 95% CI 0.77 to 0.96, P=0.007 respectively). There was no difference between SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists (RR 0.91, 95% CI 0.80 to 1.04, P=0.18). Similar results were seen for cardiovascular mortality, with both SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists demonstrating better outcomes than DPP-4 inhibitors (SGLT-2 inhibitor: RR 0.78, 95% CI 0.66 to 0.93, P=0.006; GLP-1 agonists: RR 0.86, 95% CI 0.75 to 0.99, P=0.031). SGLT-2

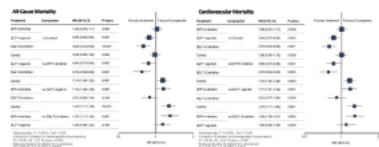


Figure: Forest plot







3.2 Relationship between exposure to sulfur dioxide air pollution, white cell inflammatory biomarkers and enzymatic infarct size in patients with st-segment elevation acute coronary syndromes

AUTORES: Laura Díaz-Chirón, Luis Negral, Laura Megido, Beatriz Suárez-Peña, Alberto Domínguez Rodríguez, Sergio Rodríguez, Pedro Abreu-Gonzalez, Isaac Pascual, César Moris, Pablo Avanzas.

REVISTA: European Cardiology Review

NÚMERO: Eur Cardiol.2021 Dec 7;16:e50.doi: 10.15420/ecr.2021.37.

Relationship Between Exposure to Sulphur Dioxide Air Pollution, White Cell Inflammatory Biomarkers and Enzymatic Infarct Size in Patients With ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes

Laura Díaz-Chirón ¹, Luis Negral ^{2,3}, Laura Megido ³, Beatriz Suárez-Peña ⁴, Alberto Domínguez-Rodríguez ^{5,6,7}, Sergio Rodríguez ^{8,9}, Pedro Abreu-Gonzalez ⁹, Isaac Pascual ^{10,12,13}, César Moris ^{10,12,13} and Pablo Avanzas ^{11,12,13}

1. Department of Cardiology, Valle del Nalón Hospital, Asturias, Spain; 2. Department of Chemical and Environmental Engineering, Technical University of Cartagena, Cartagena, Spain; 3. Department of Chemical and Environmental Engineering, Polytechnic School of Engineering, Gijón Campus, University of Oviedo, Gijón, Spain; 4. Department of Materials Science and Metallurgical Engineering, Polytechnic School of Engineering, Gijón Campus, University of Oviedo, Gijón, Spain; 5. Hospital Universitario de Canarias, Servicio de Cardiología, Tenerife, Spain; 6. Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Enfermería, Universidad de La Laguna, Tenerife, Spain; 7. Universidad Europea de Canarias, Facultad de Ciencias de la Salud, La Ortava, Tenerife, Spain; 8. Estación Experimental De Zonas Áridas, EEZA CSIC, Almería, Spain; 9. Instituto de Productos Naturales de y Agrobiología, IPNA CSIC, Tenerife, Spain; 10. Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Spain; 11. Hospital Universitario Central de Asturias, Department of Cardiology, Oviedo, Spain; 12. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Spain; 13. Department of Medicine, University of Oviedo, Oviedo, Spain

Abstract

Aims: To analyse the relationship among air pollutants, markers of inflammation and infarct size in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** This was a prospective analysis of consecutive patients admitted to hospital because of ACS. Cardiac biomarkers were drawn. The daily mean values of the air pollutants from the day before until 7 days before admission were analysed. The study population was stratified according to infarct size, based on median peak troponin value. **Results:** Patients were divided into two groups of 108 subjects each, according to median peak troponin value. Patients with extensive MIs had a higher neutrophil:lymphocyte ratio and leukocyte and neutrophil counts than patients with smaller MIs. In addition, they were exposed to higher concentrations of sulphur dioxide (9.7 ± 4.1 versus $8.4 \pm 3.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$; $p=0.009$) and lower concentrations of ozone (33.8 ± 13.7 versus $38.6 \pm 14.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$; $p=0.014$). Multivariate analysis showed that sulphur dioxide levels (OR 1.12; 95% CI [1.031–1.21]; $p=0.007$) and neutrophil/lymphocyte ratio (OR 1.08; 95% CI [1.011–1.17]; $p=0.024$) were independent predictors of infarct size. **Conclusion:** Patients with extensive MIs had higher white cell inflammatory levels and had been exposed to higher sulphur dioxide concentrations in the ambient air.

Keywords

Ambient air pollution, white cell inflammation, ST-segment elevation acute coronary syndrome, myocardial infarct size, troponin, neutrophil:lymphocyte ratio, sulphur dioxide

Disclosure: PA is deputy editor of *European Cardiology Review*; this did not influence peer review. All other authors have no conflict of interests to declare.

Trial registration: This is an observational, non-randomised study, so it has not been registered. **Consent and ethics:** Informed consent was obtained from patients and they consented to the submission of research to the journal. This study was carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). **Data availability statement:** Authors elect not to share data.

Received: 5 August 2021 **Accepted:** 26 August 2021 **Citation:** *European Cardiology Review* 2021;16:e50. **DOI:** <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.37>

Correspondence: Pablo Avanzas, Department of Cardiology, Hospital Universitario Central de Asturias, Avenue of Rome s/n, 33011 Oviedo, Spain.
E: avanzas@secardiologia.es

Open Access: This work is open access under the CC-BY-NC 4.0 License which allows users to copy, redistribute and make derivative works for non-commercial purposes, provided the original work is cited correctly.

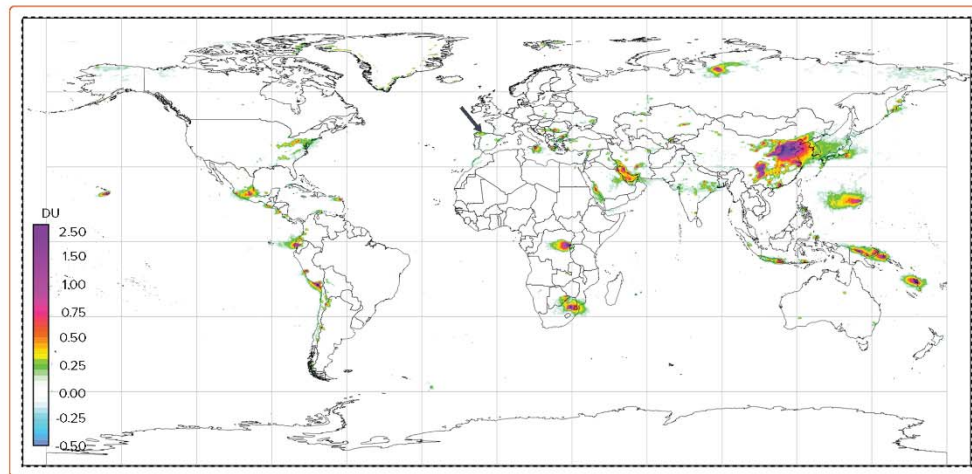
Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality throughout the world including Spain, mainly in the form of ischaemic heart disease.^{1–3} Acute coronary syndrome (ACS) is one of the most severe forms of presentation of ischaemic heart disease. Coronary atherosclerosis is the most frequent pathophysiological process underlying ACS, which is complicated by atherosclerotic plaque rupture or erosion.⁴

A range of factors have been reported to contribute to the development of ACS.⁵ The classic risk factors related to the development of cardiovascular diseases are smoking, arterial hypertension, dyslipidaemia

and diabetes. In addition, many epidemiological studies have found an association between environmental pollution exposure and harmful health effects, with an important increase in morbidity and mortality.⁶ The existing evidence indicates that most deaths caused by environmental pollution are attributable to cardiovascular diseases.⁷ This has led to the suggestion that environmental pollution constitutes a new modifiable cardiovascular risk factor.⁸

Air pollution consists of a complex mixture of compounds in the form of gases and particulate matter (PM), with evidence supporting PM as the

Figure 1: Pollution in Study Area



Distribution of sulphur dioxide over western Europe detected from satellite (sensor OMI) according to Fioletov et al. shown in Dobson units (DU). The black arrow indicates the location of Asturias, the study region. Source: Fioletov et al. 2016.¹ Adapted from Copernicus Publications under a Creative Commons (CC BY 3.0) licence.

main cause of cardiovascular morbidity and mortality.⁶ The precise mechanisms whereby the inhaled particles produce their adverse effects upon the cardiovascular system are not fully clear.⁹ After entering the body through the respiratory system, inhaled PM may trigger an inflammatory response at pulmonary level, with a secondary systemic inflammatory response that in turn exerts its cardiovascular effects.¹⁰

This study was carried out in Asturias in northern Spain, a region where coal burning and heavy industry have regularly been sources of sulphur dioxide and other pollutants. Satellites often detect high loads of sulphur dioxide over this region (Figure 1).¹

Considering the pollution levels in the Asturias region, we hypothesise that exposure to ambient air pollution days before an acute MI could influence the observed white cell inflammatory response and the infarct size.¹²

Therefore, this study analyses the influence of exposure to environmental pollutants on the white cell inflammatory markers in patients with acute MI, evaluates whether such exposure influences infarct size and reviews current data in the literature.

Methods

Study Population

A prospective study was carried out involving 236 patients consecutively admitted to Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) from 1 January 2014 to 31 December 2015 with a diagnosis of ST-segment elevation acute coronary syndrome (STEACS), with successful (final TIMI flow 3) primary angioplasty/percutaneous coronary intervention (PCI). STEACS was defined according to the European Society of Cardiology clinical practice guidelines as persistent chest pain or other symptoms indicating ischaemia and ST-segment elevation on at least two contiguous electrocardiographic leads.¹³

Twenty patients were excluded due to sepsis, surgery or trauma in the

previous 3 months, neoplasms, cirrhosis, chronic inflammatory or autoimmune diseases, active corticosteroid treatment, a life expectancy of less than one year or unsuccessful angioplasty (final TIMI flow 0, 1 or 2). The final cohort consisted of 216 patients.

Primary Angioplasty

Conventional coronary angiography was performed using radial or femoral artery access. The angiograms were evaluated based on the modified 17-segment model proposed by the American Heart Association, which includes the major coronary artery trunks and their main branches.¹⁴ An obstructive lesion was defined as a reduction of >70% in vessel diameter, except in the case of the left common trunk, where the percentage was defined as >50%. PCI was performed as established in the clinical practice guidelines.¹³

Study Variables

With regard to air pollutants and meteorological variables, we analysed daily mean values (24 hours) from the day before (lag 1) until 7 days before admission (lag 7) of each of the 216 patients admitted with ACS in the period 2014–2015. These mean values were calculated based on the data recorded in one of the four air quality monitoring stations in the municipality of Oviedo. Data were supplied by the local authorities (Consejería de Fomento, Ordenación del Territorio y Medio Ambiente). The selected station was Palacio de Deportes (43°22'03.1"N; 5°49'54.4"W), which is in an urban area. A nearby highway with heavy traffic clearly influenced the recordings. The access to the city through this highway was shut down for several days in December 2015 because of high concentrations of PM₁₀ (particles ≤10 µm diameter that can be inhaled).

For the air pollutants, we analysed the data for sulphur dioxide (SO₂), nitric oxide (NO), nitrogen dioxide (NO₂), carbon monoxide (CO), ozone (O₃), benzene (C₆H₆), toluene (C₇H₈), xylene (C₈H₁₀) and PM. For meteorological variables, we recorded precipitation (in mm), temperature, pressure, relative humidity and wind speed.

A number of clinical variables were compiled for the patients, including cardiovascular risk factors (age, smoking, arterial hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes), sex, kidney disease and previous MI. For the laboratory test parameters, we recorded haemoglobin, leukocytes, neutrophils, lymphocytes and platelet counts from the first blood count made after symptom onset (generally upon patient arrival in hospital), as well as ultra-sensitive troponin T peak concentration.

The following coronary angiographic data were recorded: culprit artery; number of diseased vessels; treatment of some vessel apart from the culprit artery; stent placement (or not); the number of stents placed; and final TIMI flow.

Primary Endpoint

The primary endpoint of this study was to investigate the impact of the exposure to ambient air pollutants on white cell inflammatory markers in patients with acute MI, and evaluate whether such exposure influences infarct size.

White cell inflammatory activity was assessed based on the neutrophil:lymphocyte ratio (NLR; absolute counts). Infarct size was analysed based on the median peak troponin value. For the purpose of the analysis, a large enzymatic infarct size was defined as infarction with peak troponin values above the median, while a small enzymatic infarct size was defined as infarction with peak troponin values below the median.

Statistical Analysis

The relationship between air pollutants and myocardial infarct size was studied by an analysis of time series. Continuous variables were reported as the mean \pm SD or as the median and interquartile range (IQR) in the absence of normal data distribution. Qualitative variables were reported as absolute values and percentages. Ambient air pollution values for each patient were calculated as 24-hour averages from the previous day up to 7 days before admission.

For the purpose of the analysis, patients were divided into two groups of 108 according to infarct size, based on the median peak troponin value (2,991.5 ng/ml). The baseline characteristics of the two groups of patients were compared using the χ -squared test for categorical variables. Continuous quantitative variables with a normal distribution were compared using the Student's t-test, while the nonparametric Mann-Whitney U-test or Kruskal-Wallis test was used in the absence of a normal distribution.

A multivariate analysis was performed based on a regression model in which the dependent variable was infarct size and the independent variables were the parameters found to be significant ($p < 0.05$) in the univariate analysis. The results were expressed using the OR and 95% CI. Statistical significance was considered for $p < 0.05$ in all cases. The SPSS statistical package was used throughout.

Results

A total of 236 patients were recruited, of whom 216 had data finally analysed after applying the exclusion criteria. The baseline characteristics of the two groups are shown in *Table 1*.

There were significant differences between the two groups in terms of age and ventricular function at discharge. The patients with extensive infarcts were comparatively older and exhibited poorer ventricular function. There were no statistically significant differences between the

Table 1: Patient Characteristics by Infarct Size

| | Small Enzymatic Infarct Size (n=108) | Large Enzymatic Infarct Size (n=108) | p-value |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Age, years | 62 \pm 12.8 | 66.2 \pm 13.9 | 0.023 |
| Male sex, n (%) | 89 (82.4%) | 87 (80.6%) | 0.86 |
| Previous MI, n (%) | 20 (18.5%) | 16 (15%) | 0.6 |
| PAD, n (%) | 2 (1.9%) | 6 (5.6%) | 0.28 |
| Renal failure, n (%) | 2 (1.9%) | 5 (4.6%) | 0.44 |
| Stroke, n (%) | 2 (1.9%) | 2 (1.9%) | 1 |
| Cardiovascular Risk Factors | | | |
| Hypertension, n (%) | 42 (38.9%) | 56 (51.9%) | 0.07 |
| Smoking, n (%) | 68 (63%) | 67 (62%) | 1 |
| Dyslipidaemia, n (%) | 36 (33.3%) | 46 (42.6%) | 0.21 |
| Diabetes, n (%) | 22 (20.4%) | 32 (29.6%) | 0.16 |
| STEACS Presentation | | | |
| Time from FMC to PCI, minutes | 69 [101-54] | 75 [59-111] | 0.29 |
| Successful reperfusion, n (%) | 108 (100%) | 108 (100%) | 1 |
| Predischarge LVEF, % | 55.4 \pm 10.4 | 50.8 \pm 12.8 | 0.005 |
| Culprit Lesion | | | |
| Left main coronary artery, n (%) | 6 (%) | 9 (%) | 0.61 |
| LAD artery, n (%) | 42 (%) | 47 (%) | |
| Circumflex artery, n (%) | 11 (%) | 12 (%) | |
| Right coronary artery, n (%) | 48 (%) | 40 (%) | |
| Vein graft, n (%) | 1 (%) | 0 (%) | |
| Coronary Artery Disease Extension | | | |
| One vessel disease, n (%) | 61 (56.5%) | 57 (52.8%) | |
| Two vessel disease, n (%) | 34 (31.5%) | 34 (31.5%) | |
| Three vessel disease, n (%) | 23 (12%) | 17 (15.7%) | |

Patients were classified into two groups by enzymatic infarct size. FMC = first medical contact. LAD = left anterior descending; LVEF = left ventricle ejection fraction; PAD = peripheral arterial disease; PCI = percutaneous coronary intervention; STEACS = ST-elevation acute coronary syndrome.

Table 2: Biochemical Results by Enzymatic Infarct Size

| | Small Enzymatic Infarct Size (n=108) | Large Enzymatic Infarct Size (n=108) | p-value |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Haemoglobin, mg/dl | 14.8 \pm 1.6 | 14.2 \pm 2.2 | 0.019 |
| Leukocytes, $10^9/l$ | 10.8 \pm 3.4 | 12.5 \pm 4.9 | 0.04 |
| Neutrophils, $10^9/l$ | 6.9 \pm 3.2 | 8.9 \pm 4.5 | <0.001 |
| Lymphocytes, $10^9/l$ | 2.9 \pm 1.6 | 2.4 \pm 1.5 | 0.029 |
| Platelets, $10^9/l$ | 230 \pm 72.7 | 236 \pm 69.1 | 0.5 |
| Troponin T, ng/ml | 1,391 \pm 888 | 7,767 \pm 4,886 | <0.001 |
| NLR | 3.8 \pm 4.2 | 5.2 \pm 4 | 0.015 |

NLR = neutrophil:lymphocyte ratio.

two groups in terms of the prevalence of cardiovascular risk factors, culprit lesion or the extent of coronary disease.

The laboratory test parameters are reported in *Table 2*. Patients with larger MIs presented higher neutrophil:lymphocyte ratios, leukocyte

Table 3: Meteorological Variables: Particulate and Gaseous Pollutant Levels

| | Small Enzymatic Infarct Size (n=108) | Large Enzymatic Infarct Size (n=108) | p-value |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Meteorological Variables | | | |
| Wind speed (m/s) | 2.2 ± 0.7 | 2.1 ± 0.6 | 0.15 |
| Temperature (°C) | 12.9 ± 4.2 | 13.4 ± 4.1 | 0.42 |
| Relative humidity (%) | 81 ± 7 | 81.5 ± 6.9 | 0.6 |
| Pressure (hPa) | 979.3 ± 5.9 | 979.1 ± 6.9 | 0.78 |
| Precipitation (mm) | 3.4 ± 3.6 | 2.8 ± 2.8 | 0.2 |
| Gaseous Pollutants | | | |
| SO ₂ (µg/m ³) | 8.4 ± 3.1 | 9.7 ± 4.1 | 0.009 |
| NO ₂ (µg/m ³) | 32.3 ± 9.1 | 34.2 ± 8.2 | 0.11 |
| NO (µg/m ³) | 28.1 ± 24.4 | 32.2 ± 24.4 | 0.21 |
| CO (mg/m ³) | 0.3 ± 0.1 | 0.4 ± 0.1 | 0.25 |
| O ₃ (µg/m ³) | 38.6 ± 14.5 | 33.8 ± 13.7 | 0.014 |
| C ₆ H ₆ (µg/m ³) | 0.6 ± 0.3 | 0.7 ± 0.3 | 0.57 |
| C ₇ H ₈ (µg/m ³) | 2.4 ± 1.4 | 2.6 ± 1.4 | 0.41 |
| C ₈ H ₁₀ (µg/m ³) | 1.4 ± 0.8 | 1.5 ± 0.8 | 0.38 |
| Particulate Matter | | | |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 28.6 ± 8.8 | 31.2 ± 8 | 0.16 |

Data on atmospheric pollution in ambient air and meteorological variables between the previous day and the 7 days before admission. CO = carbon monoxide; C₆H₆ = benzene; C₇H₈ = toluene; C₈H₁₀ = xylene; NO = nitric oxide; NO₂ = nitrogen dioxide; O₃ = ozone; SO₂ = sulphur dioxide; PM₁₀ = particulate matter with an aerodynamic diameter smaller than 10 µm.

Table 4: Multivariate Predictors of Enzymatic Infarct Size

| | OR | 95% CI | p-value |
|------------------------|------|---------------|---------|
| Hypertension | 1.85 | [1.05–3.27] | 0.032 |
| SO ₂ levels | 1.12 | [1.031– 1.21] | 0.007 |
| NLR | 1.08 | [1.011–1.17] | 0.024 |

Multivariate predictors of large enzymatic infarct size in 216 patients with acute coronary syndrome and ST-elevation MI. After adjustment for age (p=0.1), sex (p=0.73), diabetes (p=0.27), smoking (p=0.61), dyslipidaemia (p=0.3), time from first medical contact to percutaneous coronary intervention (p=0.33), haemoglobin (p=0.3) and levels and ozone levels (p=0.27). NLR = neutrophil:lymphocyte ratio; SO₂ = sulphur dioxide.

and neutrophil counts but lower lymphocyte counts than patients with smaller MIs.

The meteorological variables and the levels of particulate and gaseous pollutants are shown in Table 3. No statistically significant differences were observed with regard to the meteorological variables or airborne particles. However, patients with larger MIs had been exposed to higher levels of sulphur dioxide and to lower levels of ozone in the 7 days before to admission. In the multivariate model, arterial hypertension, the sulphur dioxide levels, and the neutrophil:lymphocyte ratio were identified as independent predictors of infarct size in patients with STEACS (Table 4).

Discussion

The main finding of our study is the association found between sulphur dioxide, white cell inflammatory markers and infarct size in patients

admitted due to STEACS treated with successful PCI. Patients with large enzymatic MIs presented with higher neutrophil:lymphocyte ratios.

Epidemiological Data

Air pollution is the single largest environmental health risk worldwide, with air pollution alone causing a significant number of deaths per year (one in eight of all deaths). In 2016, air pollution was the second most important risk factor for non-communicable diseases worldwide and 91% of the world's population was exposed to harmful levels of air pollution. This mortality effect of air pollution is mainly due to heart disease and stroke, which are also the leading causes of mortality and morbidity worldwide. Therefore, by reducing air pollution, we could reduce morbidity and mortality from cardiovascular diseases.¹⁷

Air Pollution Particles

Air pollutants include gaseous pollutants (such as carbon monoxide, nitrogen oxides, ozone and sulphur dioxide) and PM. PM has been linked to a number of cardiovascular diseases; in particular, it seems that PM_{2.5} (particles ≤2.5 µm diameter), which comes from traffic and industry, and ultrafine particles (UFPs) are the most closely linked, as both can more easily reach the smaller airways and alveoli, and UFPs can even cross the alveolar-capillary membrane and spread through the systemic circulation to distant organs.

Air Pollution and Cardiovascular Disease

Several pathways have been proposed by which PM cause cardiovascular disease. One of them is the direct pathway, i.e. when PM_{2.5} and especially UFP move into the bloodstream and reach remote organs.

Due to the size, charge and chemical composition of UFP, it is much easier for them to pass through the lung epithelium and the alveolar-capillary barrier than larger particles. This exposure, even at low concentrations, can lead to particulates entering the bloodstream to reach a remote organ and potentially cause cumulative toxicity.

This translocation of UFPs to the bloodstream has detrimental effects on the cardiovascular system. After deposition on the vascular endothelium, UFPs can aggravate local oxidative stress and inflammation, resulting in atherosclerotic plaque instability, and may eventually lead to thrombus formation, leading to ACS.

Indirect pathways include oxidative stress at the pulmonary level and the inflammatory response, as well as specific pulmonary receptors that would activate the autonomic nervous system.¹⁶ Systemic inflammation is a risk factor for the progression of atherosclerosis, and pro-inflammatory mediators are strongly associated with increased blood coagulability and endothelial dysfunction, which may exacerbate myocardial ischaemia.

Several studies in the US and Europe have indicated high numbers of hospital admissions due to ischaemic heart disease related to higher PM levels, and a meta-analysis in 11 European cohorts of the ESCAPE project confirmed that long-term exposure to PM is associated with the incidence of coronary events, and this association persists at exposure levels even below the current European limit.^{17–19}

When ambient particles interact with atmospheric gases (ozone, sulphur, nitric oxide and carbon monoxide), they generate secondary particles that are also associated with cardiovascular disease. For example, in a study by Li et al., a 10 µg/m³ increase in 2-day mean concentrations of PM₁₀, SO₂ and NO₂ was significantly associated with increases in daily coronary heart disease mortality.²⁰

Relation of Air Pollution and MI

In the present study, patients with larger MIs had been exposed to higher sulphur dioxide levels and to lower ozone concentrations. Sulphur dioxide emissions are linked to the combustion of coal and other heavy fuels for power generation and in industrial activities.

Domínguez-Rodríguez et al. found that patients admitted because of ACS and obstructive lesions had higher sulphur dioxide levels.²⁴ Sulphur dioxide is a gas that at high concentrations can give rise to an inflammatory response at lung level, followed by proinflammatory cytokine release into the systemic circulation, causing endothelial damage and increasing the risk of atherosclerotic plaque rupture and consequent thrombosis.²² Likewise, other studies have reported a direct relationship between environmental sulphur dioxide levels and blood concentrations of proinflammatory and proatherogenic parameters.²³

Infarct size is of great prognostic relevance in patients with STEACS. High-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) has become the biomarker of choice in assessing myocardial damage in the context of ACS. Its peak concentration has been shown to be a robust indicator of infarct size; as a result, it is widely used in clinical practice. Other biomarkers, such as N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and the NTR (used in our study) are also independent predictors of infarct size in the same way as troponin.²⁴ The NLR relates neutrophils (which reflect the immune response) and lymphocytes (which reflect the adaptive immune response). This parameter has been shown to have greater prognostic relevance than absolute leukocyte count in terms of patient mortality following STEACS.^{25,26} In our study, the patients with more

extensive infarcts had higher NLRs, in concordance with the aforementioned studies.

Limitations

Our study has several limitations that must be considered. This is a non-randomised, observational study and our results must be considered hypothesis generating, which can potentially constitute the basis of broader investigations.

An inherent problem common in studies that analyse the effects of air pollution is that we cannot exclude the existence of errors in the measurement of exposure due to differences between what is measured by the sampling stations and the actual exposure of each person in a population (interindividual variability).

The climate of a region depends on various geographical factors such as latitude, relief and environment; therefore, the results of our study should be verified with those obtained in other geographical areas with different climates from those analysed in this study.

Finally, infarct size was not measured by cardiac MRI, which is considered the gold standard for the assessment of myocardial damage and ventricular volumes.

Conclusion

Patients with extensive MIs presented higher levels of white cell inflammatory biomarkers and had previously been exposed to higher sulphur dioxide concentrations than patients with smaller MIs. □

- WHO. The top 10 causes of death. 9 December 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [accessed 15 September 2020].
- Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circ Res* 2017;121:677–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.308903>; PMID: 28860318.
- Instituto Nacional de Estadística. *Death Statistics According to Cause of Death. January-May 2019 and 2020*. 2020. https://www.ine.es/dyngui/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&od=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735572175 [accessed 15 September 2021].
- Santos-Gallego CG, Pícatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:401. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0401-9>; PMID: 24504549.
- Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation* 2012;125:1147–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431>; PMID: 22392862.
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331–78. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d6ec1f>; PMID: 20458016.
- Sunyer J. Atmospheric pollution and mortality. *Med Clin (Barc)* 2002;119:453–4. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73453-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73453-2); PMID: 12305653.
- Araujo JA. Are ultrafine particles a risk factor for cardiovascular diseases? *Rev Esp Cardiol* 2011;64:642–5. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2011.05.006>; PMID: 21723025.
- Miller MR, Newby DE. Air pollution and cardiovascular disease: car sick. *Cardiovasc Res* 2020;116:279–94. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz228>; PMID: 31583404.
- Miller MR, Shaw CA, Langrish JP. From particles to patients: oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Future Cardiol* 2012;8:577–602. <https://doi.org/10.2217/fca.12.43>; PMID: 22871197.
- Fioletov VE, McLinden CA, Krofokov N, et al. A global catalogue of large SO₂ sources and emissions derived from the Ozone Monitoring Instrument. *Atmos Chem Phys* 2016;16:11497–519. <https://doi.org/10.5194/acp-16-11497-2016>.
- Negral L, Suárez-Peña B, Zapico E, et al. Anthropogenic and meteorological influences on PM₁₀ metal/semi-metal concentrations: implications for human health. *Chemosphere* 2020;243:125347. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125347>; PMID: 31765904.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>; PMID: 28886621.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5–40. <https://doi.org/10.1161/01.cir.51.4.5>; PMID: 116248.
- Tribunal de Cuentas Europeo. Air pollution: our health still does not have enough protection. 2018 [in Spanish]. https://www.eca.europa.eu/Lists/ECAD/Lists/5818_23/SR_AIR_QUALITY_ES.pdf [accessed 15 September 2020].
- Du Y, Xu X, Chu M, et al. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J Thorac Dis* 2016;8:e8–19. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.37>; PMID: 26904258.
- Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006;295:1127–34. <https://doi.org/10.1001/jama.295.10.1127>; PMID: 16522832.
- von Klot S, Peters A, Aalto P, et al. Ambient air pollution is associated with increased risk of hospital cardiac readmissions of myocardial infarction survivors in five European cities. *Circulation* 2005;112:3073–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548743>; PMID: 16286602.
- Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE project. *BMJ* 2014;348:f7412. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7412>; PMID: 24452269.
- Li H, Chen R, Meng X, et al. Short-term exposure to ambient air pollution and coronary heart disease mortality in 8 Chinese cities. *Int J Cardiol* 2015;197:265–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.050>; PMID: 26142971.
- Domínguez-Rodríguez A, Abreu-Afonso J, González Y, et al. Relationship between short-term exposure to atmospheric sulfur dioxide and obstructive lesions in acute coronary syndrome. *Med Clin (Barc)* 2013;140:537–41. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.05.040>; PMID: 23222610.
- Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol* 2009;6:24. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-6-24>; PMID: 19716220.
- Thompson AMS, Zanobetti A, Silverman F, et al. Baseline repeated measures from controlled human exposure studies: associations between ambient air pollution exposure and the systemic inflammatory biomarkers IL-6 and fibrinogen. *Environ Health Perspect* 2010;118:120–4. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900550>; PMID: 20056584.
- Tiller C, Reindl M, Holzmecht M, et al. Biomarker assessment for early infarct size estimation in ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med* 2019;64:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.03.001>; PMID: 30878297.
- Sawant AC, Adhikari P, Narra SR, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short- and long-term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. *Cardiol J* 2014;21:500–8. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2013.0148>; PMID: 24142685.
- Park JS, Seo KW, Choi BJ, et al. Importance of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13471. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013471>; PMID: 30508975.