




Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Efectos de la contaminación atmosférica sobre la incidencia, mortalidad y arritmias ventriculares en el síndrome coronario agudo con elevación del ST

Jordi Bañeras Rius

Director y tutor de tesis:

David García-Dorado García

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2017

La tesis, una carrera de resistencia que he podido recorrer gracias a la ayuda de un excelente equipo formado por:

Dr. David García-Dorado, director y tutor, por depositar su confianza para ser candidato en esta carrera.

Todo el equipo de Cardiología del Hospital Vall Hebron, y especialmente los miembros de la Unidad Coronaria y de Epidemiología: Dr. Figueras, Dr. Barrabés, Dra. Lidón, Dr. Ferreira, Sr. Josep Ramon Marsal y un largo etcétera que me han acompañado en el recorrido.

Mis padres, Francesc y Núria, de los que he aprendido todos aquellos valores necesarios para trazar la estrategia de ruta, superar los obstáculos y llegar a la meta.

A mis hermanas, Sònia i Imma, por haber compartido los primeros entrenamientos.

Mi mujer, Joana, por estar a mi lado y hacer que el día a día sea algo único y mágico, junto con nuestras hijas, Martina, Arlet y Bruna.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACTPP: angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria

AV: arritmias ventriculares

CA: contaminación atmosférica

CIE: clasificación internacional de enfermedades

CO: monóxido de carbono

C1: cohorte 1

C2: cohorte 2

C3: cohorte 3

ECG: electrocardiograma

EMC: estación de medición de contaminación

FV: fibrilación ventricular

hPa: hectopascal

IAM: infarto agudo de miocardio

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST

IC: intervalo de confianza

km: quilómetro

m³: metro cúbico

mg: miligramo

mm: milímetro

ng: nanogramos

NO: monóxido de nitrógeno

NO₂: dióxido de nitrógeno

O₃: ozono

OR: odds ratio

PM: particulate matter (materia particulada)

RA%: proporción de riesgo atribuible

RR: riesgo relativo

SCA: síndrome coronario agudo

SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SO₂: dióxido de azufre

TV: taquicardia ventricular

µg: microgramos

°C: grados centígrados

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST).....	11
1.1.1. Terminología: infarto de miocardio y SCAEST.....	11
1.1.2. Mecanismos fisiopatológicos de los síndromes coronarios agudos	15
1.1.3. Diferencias entre SCAEST y SCASEST.....	16
1.1.4. Mortalidad y arritmias ventriculares en los SCAEST	18
1.1.5. Desencadenantes de los SCA	20
1.2 Registro <i>Codi IAM</i>	22
1.2.1 Definición	22
1.2.2. Organización del Registro <i>Codi IAM</i>	23
1.2.3. Diseño del Registro <i>Codi IAM</i>	24
1.3. Contaminación atmosférica	26
1.3.1. Efectos en la salud.....	26
1.3.2. Principales contaminantes atmosféricos	28
1.3.3. Mecanismos fisiopatológicos de enfermedad cardiovascular	30
1.3.4. Influencia geográfica	34
2. JUSTIFICACIÓN.....	39
3. HIPÓTESIS.....	45
4. OBJETIVOS.....	49
5. MÉTODOS.....	53
5.1. Población de estudio	53
5.2. Datos de contaminación y meteorológicos.....	56
5.2.1. Datos de contaminación	56
5.2.2. Datos meteorológicos	57
5.3. Diseño del estudio.....	57
5.4. Definición de las variables e imputación.....	58
5.5. Análisis estadístico	61
5.5.1. Análisis descriptivo.....	61
5.5.1.1. Datos de SCAEST.....	61

5.5.1.2. Datos de contaminantes	61
5.5.1.3. Datos meteorológicos	62
5.5.2. Análisis inferencial.....	62
5.5.2.1. Diagramas de dispersión y regresión	62
5.5.2.2. Correlaciones.....	62
5.5.2.3. Regresión de Poisson autorregresiva.....	63
6. RESULTADOS	69
6.1. Estudio descriptivo	69
6.1.1. SCAEST, mortalidad y arritmias ventriculares	69
6.1.2 Datos de los contaminantes.....	75
6.1.2.1.Estaciones de medida de contaminantes.....	75
6.1.2.2. Selección de estación e imputación	79
6.1.3. Datos meteorológicos	89
6.2. Efecto de los contaminantes	91
6.2.1. Análisis exploratorio de datos.....	91
6.2.2. Correlaciones entre contaminantes.....	99
6.2.3. Selección de modelos. Regresión de Poisson autorregresiva.....	99
6.2.4. Modelo final	106
7. DISCUSIÓN.....	113
7.1. Población de estudio seleccionada	114
7.2. Comparación con otros estudios.....	115
7.3. Contaminantes y SCAEST.....	119
7.4. Efecto de la magnitud	122
7.6. Contaminantes y mortalidad en SCAEST.....	125
7.7. Contaminantes y arritmias ventriculares en SCAEST	128
8. LIMITACIONES	133
9. IMPACTO SOCIAL Y APLICABILIDAD.....	137
10. RESUMEN DE RESULTADOS.....	141
11. CONCLUSIONES	145
12. BIBLIOGRAFÍA	149

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST)

1.1.1. Terminología: infarto de miocardio y SCAEST

Por consenso, la tercera definición universal de infarto de miocardio¹ indica que debería usarse el término «infarto agudo de miocardio (IAM)» cuando haya evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica. Este término conlleva implicaciones psicológicas y legales a nivel individual y social.

A nivel fisiopatológico, determinado por un desequilibrio entre la demanda y oferta de oxígeno y nutrientes a los miocitos, el IAM se describe como una necrosis por isquemia miocárdica², distinguiéndolo de otros mecanismos de daño miocárdico, como son las miocarditis, la discinesia apical transitoria, el tromboembolismo pulmonar masivo o la miocardiopatía séptica.

La isquemia miocárdica suele identificarse por el electrocardiograma (ECG) y/o la historia clínica del paciente. A nivel experimental, la isquemia llega al grado de necrosis a partir de los 15- 20 minutos, y a los 40 minutos de isquemia siempre se produce necrosis subendocárdica focal o confluyente³. El ECG puede mostrar alteraciones en la repolarización, como ascenso del segmento ST si el flujo coronario está totalmente comprometido, así como descenso del ST o alteraciones en la onda T. En ocasiones la isquemia puede mostrarse como una alteración en la conducción intraventricular, como la aparición de un bloqueo de rama izquierda del haz de His, y en determinados casos el ECG presenta un trazado compatible con la normalidad. En relación a la historia clínica, se incluyen varias combinaciones de síntomas en forma de dolor o malestar a nivel precordial, retrosternal, hemitórax derecho, espalda o epigástrico, con o sin irradiación a mandíbula, cuello o uno o ambos brazos, así como un equivalente del dolor, especialmente en mujeres, ancianos o pacientes diabéticos, en forma de disnea o fatiga. Suele acompañarse de un cuadro vegetativo en forma de náuseas, vómitos y diaforesis.

Los infartos de miocardio pueden clasificarse en distintos grupos en relación a sus características fisiopatológicas, clínicas, pronósticas y de estrategia terapéutica¹ (tabla 1).

Tipo 1	Infarto de miocardio espontáneo Por rotura o ulceración espontánea de una placa de ateroma, ocasionando la formación de un trombo intraluminal.
Tipo 2	Infarto de miocardio por desbalance isquémico Por alteración de la oferta o demanda de oxígeno en el miocardio por otra causa distinta a enfermedad coronaria. Por ejemplo, en casos de vasoespasmos o embolia coronarias, anemia, taquiarritmias, insuficiencia respiratoria o hipotensión.
Tipo 3	Infarto de miocardio que conduce a la muerte, sin extracción de biomarcadores de necrosis cardíaca Síntomas y ECG sugestivos de infarto de miocardio, pero el paciente muere antes de poder hacer la extracción de biomarcadores.
Tipo 4	a) Infarto de miocardio relacionado con intervencionismo coronario percutáneo. b) Infarto de miocardio relacionado con trombosis del stent
Tipo 5	Infarto de miocardio relacionado con cirugía de bypass aorto-coronario

Tabla 1: Clasificación universal del infarto de miocardio. Adaptado de Thygesen et al¹.

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en el mundo⁴. Las estadísticas de la *American Heart Association* de 2016 han notificado que 15.5 millones de personas mayores de 20 años en los Estados Unidos tienen enfermedad coronaria, y la prevalencia reportada aumenta con la edad, tanto para mujeres como para hombres. Se estima que aproximadamente cada 42 segundos un estadounidense sufrirá un IAM⁵.

Con el objetivo de ofrecer la mejor estrategia terapéutica y minimizar complicaciones, a los pacientes que presentan síntomas de isquemia miocárdica se les debe realizar un electrocardiograma (ECG) en menos de 10 minutos⁶, para ser clasificados como SCAEST o síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST). Esta clasificación determinará la actitud terapéutica posterior, precisando de un tratamiento inmediato de reperfusión en el caso del SCAEST.

No es infrecuente hallar en la literatura trabajos en los que se utilizan otras clasificaciones del IAM, aunque no se recomiendan en la actualidad. Clásicamente las más empleadas han utilizado un criterio morfológico (transmuralidad) o del ECG (aparición de onda Q). Aunque no hay un umbral claro para definir la transmuralidad⁷, se acepta que un IAM es transmural si involucra a más del 50-75% del grosor de la pared. Debido a que la transmuralidad no tiene una correlación precisa con el ECG, clásicamente se optó por clasificar a los IAM por la presencia o ausencia de onda Q⁸.

No existe ninguna clasificación del IAM que pueda determinar si una arteria coronaria está ocluida al 100% con total seguridad en todos los casos, pero sin duda la clasificación actual entre SCAEST y SCASEST es la más útil de cara a indicar un tratamiento de reperfusión lo antes posible, por ser la más sensible y específica para detectar oclusiones coronarias agudas. Es conocido, sin embargo, que la especificidad del ECG en el IAM está limitada por variaciones en la anatomía coronaria, presencia de circulación colateral, IAM previo, ser portador de bypass aortocoronario y por la inadecuada representación de las paredes posterior, lateral y apical del ventrículo izquierdo⁹.

Disponemos de una Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), originaria del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de Estados Unidos, que ha sufrido varias actualizaciones, entrando en vigor en España la última actualización, CIE-10-ES¹⁰ en enero de 2016. El infarto de miocardio es codificado como agudo con códigos de la categoría I21 <<IAM con elevación de ST (IAMCEST) y sin elevación de ST (IAMSEST)>> durante las 4 semanas desde la fecha en que sucedió. Se añade un 4º carácter con los valores 0, 1 y 2, que permite diferenciar la cara del miocardio afectada por el IAM. Una subdivisión de un 5º carácter permite precisar la arteria involucrada en el IAM, si se conoce. Si no hay información acerca de la elevación del segmento ST ni sobre la localización del IAM se asigna el código I21.3 <<IAMCEST de localización no especificada>>. Si no hay información acerca de la elevación del segmento ST pero se especifica la localización del IAM se codifica como un <<IAMCEST por territorio>>. El IAM sin onda Q, IMNEST (infarto de miocardio no elevación del ST), IMSEST (infarto de

miocardio sin elevación del ST) o infarto no transmural, se codifica con el código I21.4 <<infarto agudo de miocardio sin elevación de ST (IAMSEST) (IMNEST)>>.

Es importante señalar que en muchas ocasiones se utilizan como sinónimos los términos IAMCEST y SCAEST cuando en realidad no lo son. El término IAMCEST implica que la oclusión coronaria aguda ha persistido suficientemente en el tiempo para provocar una necrosis por isquemia. Sin embargo, el término SCAEST no implica necrosis por isquemia en todos los casos, porque si se reperfunde una oclusión coronaria en poco tiempo, aproximadamente en menos de 15-20 minutos, la isquemia no desarrolla necrosis. Para intentar solventar estas discrepancias, muchos autores diferencian el SCAEST añadiendo el matiz de si la elevación del ST es persistente o transitoria, asumiendo que si es transitoria es probable que no se desarrolle infarto.

En resumen, existen varias clasificaciones del infarto de miocardio, desde el punto de vista electrocardiográfico o morfológico (tabla 2). Estas clasificaciones son independientes, pero conllevan cierta confusión y malinterpretación. Tal y como se refleja en las CIE, en ocasiones se utiliza indistintamente el término SCAEST con IAMCEST. Como hemos indicado, si el SCAEST es por elevación transitoria o se revasculariza inmediatamente no tiene porque dejar necrosis, por lo que un SCAEST no es siempre un IAMCEST. Por otra parte un IAMCEST reperfundido precozmente es menos probable que sea transmural o deje onda Q en el ECG. Por todo ello, la clasificación más práctica es la del síndrome coronario agudo, dividido en SCAEST⁶ y SCASEST¹¹, que nos va a determinar el tratamiento más óptimo y por dicho motivo es la clasificación que se ha utilizado en la presente tesis doctoral.

Clasificación del IAM	Grupos
Eléctrica: onda Q	IAM Q / IAM no Q
Eléctrica: segmento ST	IAMCEST/IAMSEST
Morfológica	IAM transmural/ IAM subendocárdico
Clasificación Universal	Grados de I-V

Tabla 2: distintas clasificaciones del IAM.

1.1.2. Mecanismos fisiopatológicos de los síndromes coronarios agudos

Son bien conocidos los factores de riesgo clásicos causantes del desarrollo de la aterosclerosis, principalmente el tabaco, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo II, que determinan la estructura y la composición de la placa de ateroma¹².

Si la placa de ateroma sufre una agresión, se crea el microambiente ideal para desencadenar un síndrome coronario agudo (SCA), definido como el conjunto de signos y síntomas secundarios a la disminución del aporte de oxígeno al miocardio por inestabilidad de una placa de ateroma. La trombosis es el factor común que precipita este síndrome, bien porque el endotelio sufre una erosión o la placa sufre una ruptura, exponiéndose finalmente en la luz del vaso sanguíneo el contacto directo de la sangre con proteínas protrombogénicas de la matriz colágena subendotelial.

En la erosión el trombo se forma en la superficie del endotelio. En la fase inicial, los microtrombos formados son capaces de estimular la proliferación de músculo liso y producir respuestas vasomotoras inapropiadas. La pérdida de células endoteliales sobre placas se ha asociado con la infiltración de macrófagos activados lipídicos en el tejido subendotelial y con la presencia de inflamación local¹³.

En la ruptura el trombo penetra dentro del núcleo de la placa. Las placas de ateroma que son susceptibles de romperse son las llamadas placas vulnerables, caracterizadas por poseer un núcleo con un gran contenido lipídico, una gran densidad de macrófagos y una fina cápsula fibrosa y con poca densidad de células musculares lisas¹⁴. La rotura de la placa es un evento mecánico que depende de un desequilibrio entre el estrés impuesto sobre la placa en la sístole y la resistencia innata de los componentes de la placa.

Tanto la erosión endotelial como la rotura de la placa se consideran actualmente la fase final del proceso inflamatorio, implicando en particular la respuesta del macrófago activado por las lipoproteínas de baja densidad modificadas y oxidadas dentro de la íntima vascular¹⁵.

1.1.3. Diferencias entre SCAEST y SCASEST

Fisiopatológicamente, el desarrollo de un SCASEST es muy probablemente distinto al de un SCAEST. Un SCASEST ocurre principalmente por una oclusión parcial de una arteria coronaria mayormente afectada previamente por la aterosclerosis¹⁶, provocando en la mayoría de los casos un infarto subendocárdico si el tiempo es superior a 20 minutos de isquemia. En contrapartida, un SCAEST se produce mediante el desarrollo de una oclusión completa de una arteria coronaria mayor, frecuentemente afectada por la aterosclerosis. Este fenómeno causa una necrosis en el espesor total del área de músculo cardiaco que irriga la arteria coronaria ocluida si no se aplica un tratamiento de reperfusión precoz, ocasionando un infarto transmural. Es importante destacar que además de aplicar un tratamiento de reperfusión, ya sea mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTPP) o fibrinólisis, con el tratamiento farmacológico antiagregante y anticoagulante actual es posible que hasta un 16% de los pacientes presenten un flujo coronario normal en la arteria responsable comprobándose al realizar la ACTPP¹⁷.

Para estudiar la hipótesis de si existe una cierta predisposición para presentar un SCAEST o un SCASEST en un mismo paciente, Rott et al¹⁸ estudiaron a 305 pacientes que habían sufrido 2 o más IAM de forma recurrente, siendo la arteria responsable en cada evento distinta, para diferenciarlo del reinfarto sobre un mismo territorio, y excluyendo aquellos casos en el que IAM no se debía por un mecanismo de ruptura de placa (distintos a IAM tipo I). El 76% de los pacientes presentaron recurrencia del mismo tipo de infarto en relación a la variación del segmento ST (44% SCAEST y 32% SCASEST), sugiriendo una predilección en la mayoría de pacientes a presentar un SCA, bien con trombo oclusivo (SCAEST), o con trombo no oclusivo (SCASEST).

Un estudio español realizado por García et al¹⁹ demostró que existen diferencias basales entre los pacientes que presentan SCAEST y SCASEST, siendo el grupo de SCASEST pacientes más añosos, con angina previa, y con más factores de riesgo cardiovascular, sobretodo con más hipertensión arterial.

Los factores que inhiben la progresión del trombo y por lo tanto favorecen el SCASEST son un flujo sanguíneo local alto, un pequeño desgarro de cicatrización rápida y una alta lisis natural. Los factores que aumentan la progresión del trombo y por lo tanto favorecen los SCAEST son desgarros o laceraciones grandes, extrusión del componente lipídico, estenosis de alto grado, flujo sanguíneo bajo, espasmo coronario, alto nivel de fibrinógeno VII, alto nivel de inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 y plaquetas altamente reactivas¹⁴. Los fumadores presentan más SCAEST que los no fumadores, explicándose porque tienen menos actividad fibrinolítica endógena^{20,21}.

A nivel morfológico, estudios mediante tomografía de coherencia óptica sugieren que los SCAEST presentan mayor disrupción de la placa, menor área luminal mínima y mayor contenido lipídico que los pacientes con SCASEST²². Valorado por ecografía intravascular, en el SCAEST las lesiones culpables tienen más marcadores de inestabilidad de placa (más ruptura de placa y trombo, y mayor masa de placa) y por lo tanto menos calcificación en comparación con lesiones en SCASEST²³.

Incluso factores genéticos pueden influir en la presentación del SCA. Un estudio en población finlandesa ha demostrado que las variantes genéticas del cromosoma 1p13.3 están asociadas con el SCASEST²⁴.

Debido a que fisiopatológicamente SCAEST y SCASEST son entidades diferentes, el manejo de estas patologías es distinto (figura 1). El SCAEST⁵ requiere una reperusión inmediata, ya sea mediante ACTPP o fibrinólisis, según criterios establecidos. Sin embargo el SCASEST¹¹ requiere tratamiento mediante intervencionismo coronario percutáneo según unos intervalos horarios, recomendándose en la mayoría de casos su práctica en las primeras 24 h (horas). Además no todos los pacientes con SCASEST recibirán una angioplastia y sellado mecánico de la lesión con stent, sino que en determinados casos la cirugía de bypass aortocoronario ofrecerá mayor beneficio.

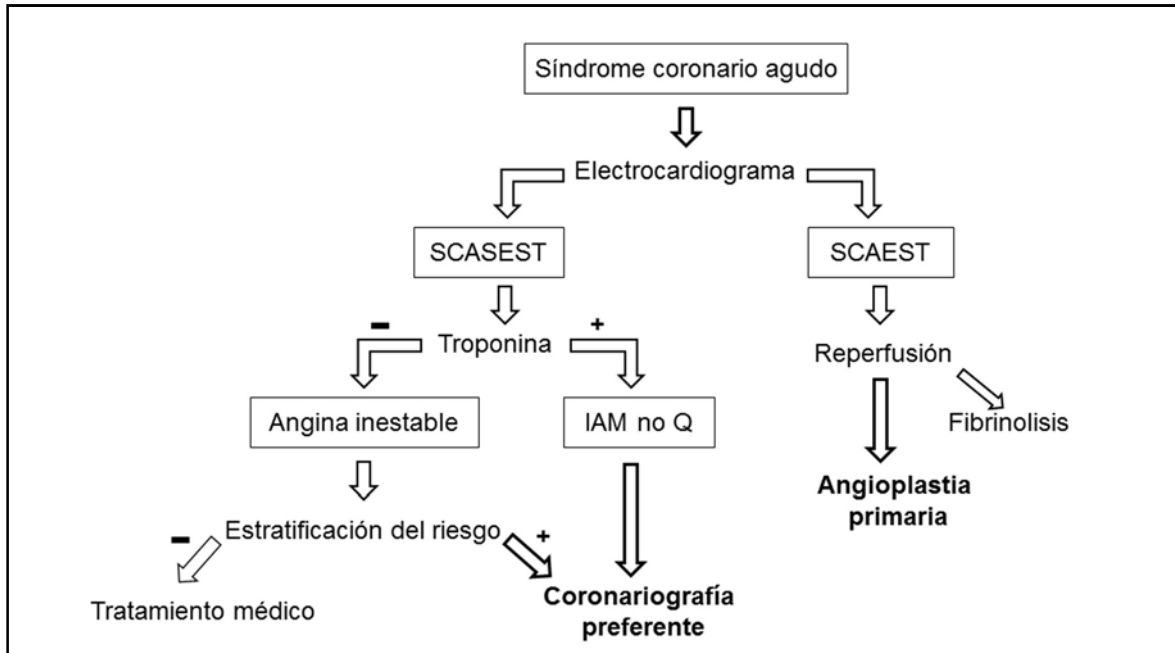


Figura 1. Esquema del manejo de los síndromes coronarios agudos.

1.1.4. Mortalidad y arritmias ventriculares en los SCAEST

1.1.4.1. Mortalidad

La enfermedad coronaria es la causa individual más frecuente de muerte en todos los países del mundo. Más de 7 millones de personas mueren cada año como consecuencia de la cardiopatía isquémica, lo que corresponde a un 12.8% de todas las muertes. Uno de cada 6 varones y una de cada 7 mujeres en Europa morirán de infarto de miocardio⁶.

La mortalidad del IAMCEST está influenciada por muchos factores, entre ellos la edad, la clase Killip, el retraso en la aplicación del tratamiento, el tipo de tratamiento, la historia previa de IAM, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, el número de arterias coronarias afectadas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el tratamiento administrado^{6,25}. La mortalidad es variable entre países, y tiende a la reducción debido a la aparición de nuevos tratamientos, a la actuación en la prevención primaria y al incremento en la accesibilidad de las terapias de reperusión. Aún así, la mortalidad varía ampliamente en Europa, siendo entre el 4.2 y 13.5% incluyendo la fibrinólisis, y entre 2.7 y 8% en pacientes tratados con ACTPP²⁶.

La mortalidad del IAMCEST en la fase aguda estudiada en los distintos registros es la que se produce en el curso hospitalario o en los primeros 30 días. Muy pocos datos se disponen de la distribución de la mortalidad en función del día de ingreso. Un estudio llevado a cabo en Bélgica²⁷ dónde se analiza la mortalidad intrahospitalaria en 8500 IAMCEST, observan que la mortalidad intrahospitalaria es del 6.8%, con una mediana de 2 días (percentil 75 de 7 días).

El shock cardiogénico es la causa más frecuente de muerte por IAMCEST intrahospitalario²⁸. En un amplio registro de EEUU²⁹, entre el 2003-2010, de 1.990.486 IAMCEST estudiados, el 7.9% desarrollaron shock cardiogénico. La tasa de incidencia global de shock cardiogénico en los pacientes con IAMCEST aumentó de 6.5% en 2003 a 10.1% en 2010. Hubo un aumento en la revascularización mecánica temprana (30.4% a 50.7%) y en la utilización del balón de contrapulsación intraaórtico (44.8% a 53.7%). En estos pacientes durante el periodo de 8 años la mortalidad hospitalaria disminuyó significativamente, pasando del 44.6% al 33.8%.

A destacar que existen diferencias entre la mortalidad en el SCAEST y el SCASEST, puesto que, como se ha comentado, se trata de entidades distintas en parte. Un estudio español realizado por García et al¹⁹ demostró que existen diferencias basales entre los pacientes que presentan SCAEST y SCASEST, evidenciándose además diferencias en el pronóstico, con más mortalidad del SCAEST a corto plazo (2.99% vs 5.26%, $p=0.02$) y más mortalidad del SCASEST al seguimiento a largo plazo.

1.1.4.2 Arritmias ventriculares

La enfermedad coronaria constituye el 75% de las muertes súbitas. A pesar de ello, en más de la mitad de los casos no se documentan síntomas clínicos y la muerte súbita ocurre como primer síntoma de la enfermedad. La isquemia y la necrosis miocárdica conllevan cambios metabólicos y electrofisiológicos que inducen arritmias ventriculares (AV) que amenazan la vida. En una proporción importante de estos pacientes, el primer ritmo detectado es una fibrilación ventricular (FV)³⁰. De hecho se atribuye gran parte de las muertes súbitas a este mecanismo, puesto que a los pocos minutos de una parada cardiorrespiratoria por

un IAM la arritmia más frecuentemente hallada es la FV. Además, en los pacientes atendidos y monitorizados por un SCAEST, cuando sufren una parada cardiorrespiratoria por lo tanto presenciada, el primer ritmo objetivado es la FV en la mayoría de los casos, y en pocas veces se detecta una actividad eléctrica sin pulso o una taquicardia ventricular (TV). De hecho, por su poca frecuencia, la literatura es escasa aportando datos de TV en fase aguda del IAMCEST. Sólo se sabe que constituyen el 2-4% de todas las arritmias en el IAMCEST durante e inmediatamente después de la ACTPP³¹. Nawrot et al³² observaron que el 64% de TV y FV ocurren antes de la ACTPP y el 90% dentro de los primeros dos días del inicio de los síntomas del IAMCEST.

En contrapartida, si que está bien documentada la incidencia de FV en los pacientes con IAMCEST previa a la realización de ACTPP, que puede llegar a ser del 11.6%³³. En estos pacientes, se han detectado factores predictores de FV, como el consumo de alcohol, la fibrilación auricular, antecedentes familiares de muerte súbita, la suma del ascenso del ST, no haber presentado angina los días previos y afectación de arterias del árbol coronario izquierdo³³⁻³⁵.

1.1.5. Desencadenantes de los SCA

Aunque son bien conocidos los factores de riesgo de aterosclerosis¹², menos atención ha recibido por parte de la comunidad científica el estudio de los desencadenantes de la inestabilidad y posterior ruptura o erosión de una placa con el riesgo de desarrollo de un IAM³⁶. El conocimiento de estos desencadenantes es de especial relevancia de cara a invertir esfuerzos para no sólo realizar prevención primaria sobre los factores de riesgo cardiovascular clásicos, sino prevenir los factores que causan inestabilidad de la placa de ateroma.

Los pocos estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales que disponemos han aumentado el conocimiento de los desencadenantes, pero no han indicado su relevancia en términos de salud pública. A nivel estadístico, las medidas de impacto como la fracción atribuible poblacional son métodos útiles para presentar la relevancia sanitaria de los hallazgos epidemiológicos. En este sentido,

una revisión relativamente reciente de los desencadenantes en el IAM³⁷, analizó 36 estudios epidemiológicos. En las poblaciones estudiadas, la prevalencia de exposición para los desencadenantes varió entre el 0.4% para el consumo de cocaína y el 100% para la contaminación atmosférica. Las odds ratio (OR) oscilaron entre 1.05 y 23.7 para los distintos desencadenantes estudiados. En la tabla 3 se exponen los desencadenantes analizados, con su OR y su fracción atribuible poblacional. En vista de la magnitud del riesgo y de la prevalencia de exposición en la población, la contaminación atmosférica (CA) constituye un problema relevante en términos de salud pública, siendo además un factor desencadenante del IAM de magnitud similar a otros desencadenantes bien aceptados como el esfuerzo físico, el alcohol y el café.

	Prevalencia de la exposición	Odds ratio	Fracción atribuible poblacional
Contaminación atmosférica, variación de 10 µg / m ³ *	100%	1.02 (1.01-1.02)	1.57% (0.89-2.15)
Contaminación atmosférica, variación de 30 µg / m ³ *	100%	1.05 (1.03-1.07)	4.76% (2.63-6.28)
Alcohol	3.2%	3.1 (1.4-6.9)	5.03% (2.91-7.06)
Ira	1.5%	3.11 (1.8-5.4)	3.07% (1.19-6.16)
Cocaína	0.04%	23.7 (8.1-66.3)	0.90% (0.28-2.55)
Café	10.6%	1.5 (1.2-1.9)	5.03% (2.08-8.71)
Emociones positivas	1.0%	3.5 (0.7-16.8)	2.44% (-0.30-13.64)
Emociones negativas	1.2%	4.46 (1.85-10.77)	3.92% (0.99-10.34)
Comidas copiosas	0.5%	7.00 (0.8-66)	2.69% (-0.09-23)
Marihuana	0.2%	4.8 (2.9-9.5)	0.75% (0.38-1.67)
Esfuerzo físico	2.4%	4.25 (3.17-5.68)	6.16% (4.20-8.64)
Infección respiratoria	0.4%	2.73 (1.51-4.95)	0.57% (0.17-1.29)
Actividad sexual	1.1%	3.11 (1.79-5.43)	2.21% (0.84-4.53)
Exposición al tráfico	4.1%	2.92 (2.22-3.83)	7.36% (4.81-10.49)

Tabla 3. Desencadenantes del IAM. Adaptada de Nawlot et al³⁷. Se muestra la prevalencia de la exposición en la población, la odds ratio y fracción atribuible poblacional de los desencadenantes estudiados.

m³:metro cúbico; µg: microgramos.

*De la concentración de contaminante.

Existen varios estudios analizando el efecto de la CA como desencadenante de IAM³⁸⁻⁴⁵, pero presentan muchas limitaciones por la metodología empleada. Muchos de estos estudios seleccionan los SCA en general, sin diferenciar los SCAEST de los SCASEST, por lo que incluyen anginas inestables en el mismo grupo que un infarto transmural, cuando hemos expuesto que hay diferencias a nivel de predisposición¹⁸, fisiopatológico¹⁴, morfológico^{22,23}, genético²⁴ y en mortalidad¹⁹.

1.2 Registro Codi IAM

1.2.1 Definición

El Código Infarto de Catalunya (*Codi IAM*)⁴⁶ es un protocolo de actuación urgente que comprende un conjunto de medidas a activar cuando un paciente que entra en contacto con la red asistencial tiene, o es sospechoso de tener, un SCAEST. Su objetivo es priorizar al máximo la respuesta del sistema sanitario a fin de que el paciente reciba en el menor tiempo y dentro de los intervalos recomendados por las guías⁶, las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas en los diferentes puntos de la red asistencial, con la finalidad de disminuir la mortalidad y las complicaciones asociadas al SCAEST. Este protocolo está definido y regulado por la Instrucción CatSalut 04/2009⁴⁷ (Código Infarto en Catalunya. *Protocol asistencial de la Sociedad Catalana de Cardiologia* de 20 de abril de 2009).

El Registro *Codi IAM* recoge variables de interés asociadas a este protocolo. El propósito es poder disponer de los datos de la primera atención al SCAEST, por lo que, aparte de la información clínica relevante, también se recoge la información que permite hacer una gestión adecuada del *Codi IAM* y detectar los aspectos de mejora, tanto organizativos como de proceso, siendo, a la vez, una herramienta de control de calidad en la implementación de la terapia de reperfusión en Catalunya.

El Registro se puso en marcha, siguiendo el mandato de la Instrucción del CatSalut 04/2009, el día 1 de enero de 2010, aplicándose a los 10 hospitales que forman parte de la red del *Codi IAM* en Catalunya (hospitales que hacen ACTPP o

de rescate según el horario y sectorización de la Instrucción 04/2009), siendo registrados todos los *Codi IAM* activados que son atendidos en uno de estos 10 hospitales.

Los objetivos del Registro son:

- Estudiar los resultados de la implantación del *Codi IAM* en términos de reducción de morbimortalidad.
- Detectar y analizar las carencias en el sistema de implantación del *Codi IAM* y facilitar la implantación de medidas correctoras que permitan optimizar el tratamiento de reperfusión en los pacientes con SCAEST.
- Estudiar características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con SCAEST, siendo este objetivo la finalidad de la presente tesis doctoral.

Con el fin de asegurar un nivel de calidad óptimo de los datos analizados, desde la dirección del Registro se promueve la realización de una auditoría externa complementaria al control de calidad interno que se lleva a cabo a lo largo de todo el proceso de mejora continua de la declaración y validación de los datos. Esta auditoría externa es periódica y cumple con la normativa vigente en cuanto al control y confidencialidad de los datos.

1.2.2. Organización del Registro *Codi IAM*

En relación a la estructura del Registro, a continuación se expone brevemente los órganos que los componen y sus principales funciones:

- Comité Científico: Garantiza los mínimos de calidad y homogeneidad requeridos en la presentación de los artículos y comunicaciones elaborados con los datos solicitados y otorga la aprobación para la realización de tesis doctorales a partir de datos extraídos del Registro del Código IAM.
- Comité Técnico: tiene como funciones resolver los problemas técnicos que puedan producirse en el funcionamiento del Registro, realiza el análisis regular de los datos incluidos en el Registro y los publica de forma periódica, y facilita

los datos que los investigadores participantes soliciten de acuerdo con las normas establecidas.

- Comité de Seguimiento: Realiza el seguimiento de los resultados presentados por el Comité Técnico y propone medidas de mejora en el funcionamiento del Registro o de otros aspectos relacionados que puedan ser de interés.

1.2.3. Diseño del Registro *Codi IAM*

Se trata de un registro continuo de casos de SCAEST atendidos en los 10 hospitales que disponen de la infraestructura para realizar ACTPP y que, por su situación y población dependiente, abarcan a la inmensa mayoría de pacientes con SCAEST en Catalunya.

Se incluyen de forma consecutiva a todos los pacientes atendidos en cualquiera de estos 10 centros. Se contemplan todas los circuitos de llegada al centro, ya sea directamente por medios propios o porque son transferidos mediante el Sistema de Emergencias Sanitarias, de forma primaria (primer contacto con el sistema) o secundaria (transferencia desde otro centro). El Registro incluye datos de carácter clínico, epidemiológico y de gestión (figura 2), haciéndose un especial esfuerzo en recoger aquellos indicadores representativos sobre la atención urgente del proceso (intervalos de tiempo) y resultados en salud (a destacar datos de mortalidad). Este diseño permite desarrollar estudios epidemiológicos, entre otros, por parte de los profesionales sanitarios.

UNITAT PROVEÏDORA (hospital)							
Identificació del pacient							
CIP:	Cognoms i nom:						
Municipi residència:	Espai reservat per enganxar etiqueta identificativa						
Districte:	País:						
Data naixement: / /	Edat:	Sexe: <input type="checkbox"/> Home <input type="checkbox"/> Dona					
Núm afectat SEM:	Núm HC:	Núm assistència (URG, ADM)					
Primera atenció		HOSPITAL PRIMERA ASSISTÈNCIA					
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;"> Lloc de 1a. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> Domicili <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> CUAP/CAC <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> El propi H de Codi IAM <input type="checkbox"/> Metge APS ECG en lloc de la 1a. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> H referència <input type="checkbox"/> CUAP/CAC <input type="checkbox"/> CAP Decisió terapèutica: <input type="checkbox"/> Fibrinòlisi <input type="checkbox"/> Angioplàstia primària <input type="checkbox"/> Trasllat urgent H codi IAM <input type="checkbox"/> Trasllat altre hospital <input type="checkbox"/> Altres situacions Complicacions: <input type="checkbox"/> Fibril·lació ventricular <input type="checkbox"/> Taquicàrdia ventricular <input type="checkbox"/> Fibril·lació auricular <input type="checkbox"/> Altres arrítmies </td> <td style="width: 30%;"> Qui fa la 1ª. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> H Codi IAM <input type="checkbox"/> Metge APS 1a. Assistència: Data: / / Hora: : Inici dolor: / / Hora: : ECG: / / Hora: : Hora decisió: : Fibrinòlisi: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Hora fibrinòlisi: : Desfibril·lació / Cardioversió: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </td> <td style="width: 30%;"> Antecedents: <input type="checkbox"/> IAM previ <input type="checkbox"/> Diabetis <input type="checkbox"/> Angioplàstia prèvia <input type="checkbox"/> Cirurgia coronària prèvia <input type="checkbox"/> Sospita de Trombosi intrastent Valoració: <input type="checkbox"/> Elevació ST <input type="checkbox"/> No elevació ST <input type="checkbox"/> Bloqueig BE <input type="checkbox"/> ECG no diagnòstic (no permet descartar ↑ ST) Motius per no fer fibrinòlisi 1ª assistència: <input type="checkbox"/> Absència de criteris <input type="checkbox"/> Finestra horària <input type="checkbox"/> Contraindicacions <input type="checkbox"/> Sense motiu conegut <input type="checkbox"/> Cirurgia - trauma recent <input type="checkbox"/> Risc excessiu d'hemorràgia <input type="checkbox"/> Altres contraindicacions </td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>				Lloc de 1a. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> Domicili <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> CUAP/CAC <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> El propi H de Codi IAM <input type="checkbox"/> Metge APS ECG en lloc de la 1a. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> H referència <input type="checkbox"/> CUAP/CAC <input type="checkbox"/> CAP Decisió terapèutica: <input type="checkbox"/> Fibrinòlisi <input type="checkbox"/> Angioplàstia primària <input type="checkbox"/> Trasllat urgent H codi IAM <input type="checkbox"/> Trasllat altre hospital <input type="checkbox"/> Altres situacions Complicacions: <input type="checkbox"/> Fibril·lació ventricular <input type="checkbox"/> Taquicàrdia ventricular <input type="checkbox"/> Fibril·lació auricular <input type="checkbox"/> Altres arrítmies	Qui fa la 1ª. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> H Codi IAM <input type="checkbox"/> Metge APS 1a. Assistència: Data: / / Hora: : Inici dolor: / / Hora: : ECG: / / Hora: : Hora decisió: : Fibrinòlisi: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Hora fibrinòlisi: : Desfibril·lació / Cardioversió: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Antecedents: <input type="checkbox"/> IAM previ <input type="checkbox"/> Diabetis <input type="checkbox"/> Angioplàstia prèvia <input type="checkbox"/> Cirurgia coronària prèvia <input type="checkbox"/> Sospita de Trombosi intrastent Valoració: <input type="checkbox"/> Elevació ST <input type="checkbox"/> No elevació ST <input type="checkbox"/> Bloqueig BE <input type="checkbox"/> ECG no diagnòstic (no permet descartar ↑ ST) Motius per no fer fibrinòlisi 1ª assistència: <input type="checkbox"/> Absència de criteris <input type="checkbox"/> Finestra horària <input type="checkbox"/> Contraindicacions <input type="checkbox"/> Sense motiu conegut <input type="checkbox"/> Cirurgia - trauma recent <input type="checkbox"/> Risc excessiu d'hemorràgia <input type="checkbox"/> Altres contraindicacions	
Lloc de 1a. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> Domicili <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> CUAP/CAC <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> El propi H de Codi IAM <input type="checkbox"/> Metge APS ECG en lloc de la 1a. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> H referència <input type="checkbox"/> CUAP/CAC <input type="checkbox"/> CAP Decisió terapèutica: <input type="checkbox"/> Fibrinòlisi <input type="checkbox"/> Angioplàstia primària <input type="checkbox"/> Trasllat urgent H codi IAM <input type="checkbox"/> Trasllat altre hospital <input type="checkbox"/> Altres situacions Complicacions: <input type="checkbox"/> Fibril·lació ventricular <input type="checkbox"/> Taquicàrdia ventricular <input type="checkbox"/> Fibril·lació auricular <input type="checkbox"/> Altres arrítmies	Qui fa la 1ª. assistència: <input type="checkbox"/> SEM <input type="checkbox"/> H comarcal <input type="checkbox"/> H Codi IAM <input type="checkbox"/> Metge APS 1a. Assistència: Data: / / Hora: : Inici dolor: / / Hora: : ECG: / / Hora: : Hora decisió: : Fibrinòlisi: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Hora fibrinòlisi: : Desfibril·lació / Cardioversió: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Antecedents: <input type="checkbox"/> IAM previ <input type="checkbox"/> Diabetis <input type="checkbox"/> Angioplàstia prèvia <input type="checkbox"/> Cirurgia coronària prèvia <input type="checkbox"/> Sospita de Trombosi intrastent Valoració: <input type="checkbox"/> Elevació ST <input type="checkbox"/> No elevació ST <input type="checkbox"/> Bloqueig BE <input type="checkbox"/> ECG no diagnòstic (no permet descartar ↑ ST) Motius per no fer fibrinòlisi 1ª assistència: <input type="checkbox"/> Absència de criteris <input type="checkbox"/> Finestra horària <input type="checkbox"/> Contraindicacions <input type="checkbox"/> Sense motiu conegut <input type="checkbox"/> Cirurgia - trauma recent <input type="checkbox"/> Risc excessiu d'hemorràgia <input type="checkbox"/> Altres contraindicacions					
Dades arribada Hospital CODI IAM		HOSPITAL					
Número d'HC:	Arribada Hosp. Codi IAM: Data: / /	Servei d'acollida: <input type="checkbox"/> Urgències <input type="checkbox"/> UCI <input type="checkbox"/> Hemodinàmica <input type="checkbox"/> UCC <input type="checkbox"/> Altre	Transport: <input type="checkbox"/> SEM transport primari <input type="checkbox"/> SEM interhospitalari <input type="checkbox"/> Mitjans propis <input type="checkbox"/> Altre transport d'emergència				
Núm assistència (URG, ADM)	Hora: : :						
Assistència especialitzada Hospital CODI IAM							
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%;"> L'hospital confirma/activa el Codi IAM: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Fibrinòlisi a l'hospital: <input type="checkbox"/> TNK <input type="checkbox"/> Altres ACTP: <input type="checkbox"/> No indicada <input type="checkbox"/> Primària <input type="checkbox"/> Rescat <input type="checkbox"/> Coronariografia sense ACTP </td> <td style="width: 25%;"> Diagnòstic hospital: <input type="checkbox"/> IAM aixecament ST <input type="checkbox"/> IAM sense aixecament ST <input type="checkbox"/> SCA inclassificable <input type="checkbox"/> No és una SCA Data/hora fibrinòlisi hospital: / / : Entrada sala hemodinàmica: / / : Data/hora obertura arteria: / / : Data/hora final episodi (24 h): / / : Complicacions hospital: <input type="checkbox"/> Fibril·lació ventricular <input type="checkbox"/> Taquicàrdia ventricular <input type="checkbox"/> Fibril·lació auricular <input type="checkbox"/> Altres arrítmies <input type="checkbox"/> Hemorràgia </td> <td style="width: 25%;"> KILLIP: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV Resultat fibrinòlisi (90 minuts): <input type="checkbox"/> Reperfusió completa <input type="checkbox"/> Reperfusió incompleta <input type="checkbox"/> No reperfusió <input type="checkbox"/> Dades insuficients Hospital on s'ha fet l'ACTP: Motiu per no fer ACTP: <input type="checkbox"/> Temps >120' <input type="checkbox"/> Massa distància <input type="checkbox"/> Problemes de trànsit <input type="checkbox"/> no disp.hemodinàmica <input type="checkbox"/> Manca de lit </td> <td style="width: 25%;"> Motiu no fibrinòlisi: <input type="checkbox"/> Feta a 1ª. assistència <input type="checkbox"/> ACTP primària <input type="checkbox"/> Absència criteris <input type="checkbox"/> Finestra horària <input type="checkbox"/> Sense motiu conegut <input type="checkbox"/> Cirurgia - trauma recent <input type="checkbox"/> Risc excessiu d'hemorràgia <input type="checkbox"/> Altres contraindicacions Hospital on s'ha fet l'ACTP: <input type="checkbox"/> Temps >120' <input type="checkbox"/> Massa distància <input type="checkbox"/> Problemes de trànsit <input type="checkbox"/> no disp.hemodinàmica <input type="checkbox"/> Manca de lit Diagnòstic final episodi: <input type="checkbox"/> IAM amb Q anterior <input type="checkbox"/> IAM amb Q inferior <input type="checkbox"/> IAM amb Q lateral <input type="checkbox"/> Altres diagnòstics Data/hora retorn a hospital d'origen: / / : </td> </tr> </table>				L'hospital confirma/activa el Codi IAM: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Fibrinòlisi a l'hospital: <input type="checkbox"/> TNK <input type="checkbox"/> Altres ACTP: <input type="checkbox"/> No indicada <input type="checkbox"/> Primària <input type="checkbox"/> Rescat <input type="checkbox"/> Coronariografia sense ACTP	Diagnòstic hospital: <input type="checkbox"/> IAM aixecament ST <input type="checkbox"/> IAM sense aixecament ST <input type="checkbox"/> SCA inclassificable <input type="checkbox"/> No és una SCA Data/hora fibrinòlisi hospital: / / : Entrada sala hemodinàmica: / / : Data/hora obertura arteria: / / : Data/hora final episodi (24 h): / / : Complicacions hospital: <input type="checkbox"/> Fibril·lació ventricular <input type="checkbox"/> Taquicàrdia ventricular <input type="checkbox"/> Fibril·lació auricular <input type="checkbox"/> Altres arrítmies <input type="checkbox"/> Hemorràgia	KILLIP: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV Resultat fibrinòlisi (90 minuts): <input type="checkbox"/> Reperfusió completa <input type="checkbox"/> Reperfusió incompleta <input type="checkbox"/> No reperfusió <input type="checkbox"/> Dades insuficients Hospital on s'ha fet l'ACTP: Motiu per no fer ACTP: <input type="checkbox"/> Temps >120' <input type="checkbox"/> Massa distància <input type="checkbox"/> Problemes de trànsit <input type="checkbox"/> no disp.hemodinàmica <input type="checkbox"/> Manca de lit	Motiu no fibrinòlisi: <input type="checkbox"/> Feta a 1ª. assistència <input type="checkbox"/> ACTP primària <input type="checkbox"/> Absència criteris <input type="checkbox"/> Finestra horària <input type="checkbox"/> Sense motiu conegut <input type="checkbox"/> Cirurgia - trauma recent <input type="checkbox"/> Risc excessiu d'hemorràgia <input type="checkbox"/> Altres contraindicacions Hospital on s'ha fet l'ACTP: <input type="checkbox"/> Temps >120' <input type="checkbox"/> Massa distància <input type="checkbox"/> Problemes de trànsit <input type="checkbox"/> no disp.hemodinàmica <input type="checkbox"/> Manca de lit Diagnòstic final episodi: <input type="checkbox"/> IAM amb Q anterior <input type="checkbox"/> IAM amb Q inferior <input type="checkbox"/> IAM amb Q lateral <input type="checkbox"/> Altres diagnòstics Data/hora retorn a hospital d'origen: / / :
L'hospital confirma/activa el Codi IAM: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Fibrinòlisi a l'hospital: <input type="checkbox"/> TNK <input type="checkbox"/> Altres ACTP: <input type="checkbox"/> No indicada <input type="checkbox"/> Primària <input type="checkbox"/> Rescat <input type="checkbox"/> Coronariografia sense ACTP	Diagnòstic hospital: <input type="checkbox"/> IAM aixecament ST <input type="checkbox"/> IAM sense aixecament ST <input type="checkbox"/> SCA inclassificable <input type="checkbox"/> No és una SCA Data/hora fibrinòlisi hospital: / / : Entrada sala hemodinàmica: / / : Data/hora obertura arteria: / / : Data/hora final episodi (24 h): / / : Complicacions hospital: <input type="checkbox"/> Fibril·lació ventricular <input type="checkbox"/> Taquicàrdia ventricular <input type="checkbox"/> Fibril·lació auricular <input type="checkbox"/> Altres arrítmies <input type="checkbox"/> Hemorràgia	KILLIP: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV Resultat fibrinòlisi (90 minuts): <input type="checkbox"/> Reperfusió completa <input type="checkbox"/> Reperfusió incompleta <input type="checkbox"/> No reperfusió <input type="checkbox"/> Dades insuficients Hospital on s'ha fet l'ACTP: Motiu per no fer ACTP: <input type="checkbox"/> Temps >120' <input type="checkbox"/> Massa distància <input type="checkbox"/> Problemes de trànsit <input type="checkbox"/> no disp.hemodinàmica <input type="checkbox"/> Manca de lit	Motiu no fibrinòlisi: <input type="checkbox"/> Feta a 1ª. assistència <input type="checkbox"/> ACTP primària <input type="checkbox"/> Absència criteris <input type="checkbox"/> Finestra horària <input type="checkbox"/> Sense motiu conegut <input type="checkbox"/> Cirurgia - trauma recent <input type="checkbox"/> Risc excessiu d'hemorràgia <input type="checkbox"/> Altres contraindicacions Hospital on s'ha fet l'ACTP: <input type="checkbox"/> Temps >120' <input type="checkbox"/> Massa distància <input type="checkbox"/> Problemes de trànsit <input type="checkbox"/> no disp.hemodinàmica <input type="checkbox"/> Manca de lit Diagnòstic final episodi: <input type="checkbox"/> IAM amb Q anterior <input type="checkbox"/> IAM amb Q inferior <input type="checkbox"/> IAM amb Q lateral <input type="checkbox"/> Altres diagnòstics Data/hora retorn a hospital d'origen: / / :				
		HOSPITAL DE RETORN					

Figura 2. Modelo de hoja de recogida de datos del Registro Codi IAM durante los años 2010 y 2011.

1.3. Contaminación atmosférica

1.3.1. Efectos en la salud

En 1974, Marc Lalonde, Ministro Canadiense de Salud, creó un modelo de salud pública⁴⁸, aún vigente, en el que los determinantes de la salud se clasifican en cuatro categorías:

- **Estilo de vida:** es el determinante que más influye en salud y el más modificable mediante actividades de promoción de la salud y campañas de prevención primaria.
- **Medio ambiente:** influye en salud de forma considerable, pero la mayoría de sus componentes no pueden ser controlados por el individuo expuesto, sino que requiere actuaciones políticas y sociales a gran escala. Incluyen la calidad del aire, del suelo y del agua, pero también otros factores de carácter sociocultural y psicosocial como el stress.
- **Factores biológicos:** no son modificables, como la edad, sexo, genética.
- **Sistema sanitario:** es el determinante que menos influye en salud pero es el que más recursos económicos recibe.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular son las patologías que más muertes causan en el mundo, lo que representó un total de 15 millones de muertes en 2015. El 80% de los IAM prematuros son prevenibles. A nivel mundial, 3.7 millones de muertes fueron atribuibles a la CA en 2012⁴⁹. La sociedad ha ido tomando consciencia de la importancia de la prevención de los factores de riesgo modificando estilos de vida para prevenir estas enfermedades, insistiendo en combatir la hipertensión, la obesidad, la dislipemia, el consumo de tabaco y alcohol. Hay que destacar que el estilo de vida, determinante de la salud más modificable, depende en gran parte de la voluntad del individuo para ser modificado. Sin embargo, el medio ambiente prácticamente se escapa de la predisposición individual a evitar tal determinante, ya que en el caso de la CA, el 100% de la población está expuesta.

La primera mención que señala el deterioro de la calidad del aire la encontramos en la prohibición del uso del carbón marítimo que impuso el Rey Eduardo I de Inglaterra en 1272 como consecuencia de la turbidez del cielo. La primera publicación que hace referencia a la CA, *Fumifugium*, fue escrita en 1661 por John Evelyn, que proponía soluciones en el creciente problema de la CA en Londres. En 1872 Robert Angus Smith publicó el libro "*Aire y lluvia. El Comienzo de la Climatología Química*"⁵⁰, siendo pionero en estudios de la CA. Sin embargo, una serie de observaciones de aumento de morbimortalidad coincidiendo con picos de CA a mediados del siglo XX^{51,52} han constituido el punto de partida para el estudio del impacto de la CA en la salud por parte de la comunidad científica.

El estudio más amplio realizado sobre la influencia de carga de enfermedad a nivel mundial ha señalado el impacto de la CA con un total de 3.1 millones de muertes atribuibles a este factor en el año 2010⁵³. Por otra parte, la CA se ubicó en el noveno lugar entre los factores de riesgo modificables causantes de enfermedades, estando por encima de otros factores comúnmente reconocidos, tales como baja actividad física, la hipercolesterolemia o una dieta alta en sodio. Finalmente, la CA representa el 3.1% de los años de vida ajustados por discapacidad, un índice que cuantifica el tiempo en forma de pérdida de vida sana, ya sea por mortalidad prematura o por tiempo vivido con una salud deficiente.

Existe una creciente evidencia sobre el efecto nocivo de la CA sobre la salud. A nivel respiratorio, se ha relacionado con reagudizaciones de asma y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{54,55}. Existen estudios que demuestran su relación con el cáncer de pulmón⁵⁶. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer clasificó las partículas de la CA como cancerígenas para los seres humanos, basándose en pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos y animales de experimentación⁵⁷.

En el campo cognitivo, la exposición a una serie de contaminantes se ha asociado con una alteración cuantificable del desarrollo cerebral juvenil y un deterioro cognitivo en los ancianos⁵⁸.

Otros estudios han puesto de manifiesto la relación entre la CA y la aterosclerosis⁵⁹⁻⁶² así como con la DM-II⁶³. Hay que destacar que el sistema

cardiovascular es el más afectado, tal y como se muestra en numerosas publicaciones científicas del más alto prestigio^{37,54,59,64-66}. No sólo influye en la exacerbación de enfermedades cardíacas, sino que también interfiere en el desarrollo de estas enfermedades. Se ha demostrado su implicación en la fisiología cardiovascular⁶⁷⁻⁷⁰, en la enfermedad coronaria^{66,71}, en la insuficiencia cardíaca^{72,73}, los accidentes vasculares cerebrales⁷⁴⁻⁷⁶ y la muerte súbita⁷⁷.

Finalmente, hay que destacar que han sido numerosos los estudios que han señalado la relación entre la CA y la mortalidad^{65,70, 78-90}.

1.3.2. Principales contaminantes atmosféricos

Los principales contaminantes están constituidos por materia particulada, gases y componentes orgánicos volátiles.

- La materia particulada (particulate matter, PM) consiste en una mezcla compleja de partículas sólidas y líquidas de naturaleza orgánica e inorgánica suspendidas en el aire, originadas tanto por fuentes naturales como secundarias al fenómeno de la industrialización. Tienen la capacidad de atravesar los filtros pulmonares y entrar en contacto con la circulación sanguínea, explicando sus efectos nocivos⁹¹. Los principales componentes son sulfatos, nitratos, amonio, cloruro de sodio, carbón negro, polvo mineral, materia orgánica y agua.

A nivel práctico, de cara a medir estas partículas, se utiliza su tamaño, clasificándose en PM 10 (diámetro aerodinámico entre 2.5 y 10 micras) y PM 2.5 (diámetro inferior a 2.5 micras). Algunos investigadores consideran un tercer grupo a las PM 2.5 inferiores a 0.1 micras, llamándolas partículas ultrafinas.

La constitución de PM 10 proviene de las partículas en resuspensión desprendidas del suelo y del polvo de la carretera secundario a vehículos en movimiento, así como las originadas en trabajos de construcción y emisiones industriales. PM 2.5 resulta de la combustión industrial y doméstica de carbón, madera o aceite, produciendo partículas de carbón,

sulfatos, nitratos, moléculas orgánicas complejas y metales de transición. La PM, junto con los gases dióxido de nitrógeno y el ozono son considerados como los 3 principales contaminantes que más afectan a la salud humana. Hay que señalar que la constitución de la PM está en función del tiempo y del espacio, por lo tanto varía ampliamente según el área geográfica y el momento donde se mida, siendo el resultado de la combinación de la fuente productora del contaminante bajo el efecto de las condiciones ambientales en ese lugar. Estos contaminantes pueden viajar más de 100 kilómetros por el viento, por lo tanto hay dispersión por variación temporal de las condiciones climáticas, como la dirección y velocidad del viento, de la temperatura y la luz solar (por ejemplo influye en la reacción de formación de ozono) y de la hora del día (influenciado por el tráfico y horario laboral industrial).

- Los gases con efecto nocivo para la salud son el ozono, óxidos de nitrógeno, monóxido y dióxido de carbono, dióxido de azufre y metano. Proviene de fuentes naturales, como los volcanes y de la industrialización. Según su lugar de producción, se clasifican en primarios, que provienen de la combustión en carreteras, calefacciones domésticas y fuentes industriales de petróleo, carbón mineral y el gas natural. Los secundarios se originan en la atmósfera, como el ozono, resultado de la reacción de óxidos de nitrógeno y componentes volátiles orgánicos.
- Los compuestos orgánicos volátiles, como el benceno o el azufre, son un conjunto de hidrocarburos que, en circunstancias normales se encuentran en forma gaseosa a temperatura ambiente, o bien, tienen una alta volatilidad en esas condiciones. Se caracterizan por ser compuestos liposolubles, tóxicos e inflamables. Su fuente puede ser natural o artificial. La fuente natural más común es el metano, un gas de efecto invernadero, generado por la descomposición de la materia orgánica, por la quema de biomasa o por animales rumiantes como las vacas. Las fuentes artificiales de compuestos orgánicos volátiles tienen su origen principalmente en actividades industriales como la industria de pinturas, del calzado o siderúrgica, pero también incluso en el humo del tabaco.

1.3.3. Mecanismos fisiopatológicos de enfermedad cardiovascular

No disponemos de estudios clínicos apropiados para establecer una clara asociación causal entre la exposición a contaminantes y el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Mucha de la evidencia proviene de diseños de series temporales y casos cruzados en humanos⁶⁸, aunque también disponemos de algunos estudios a nivel experimental que han permitido describir los mecanismos fisiopatológicos implicados⁹²⁻⁹⁴ (figura 3).

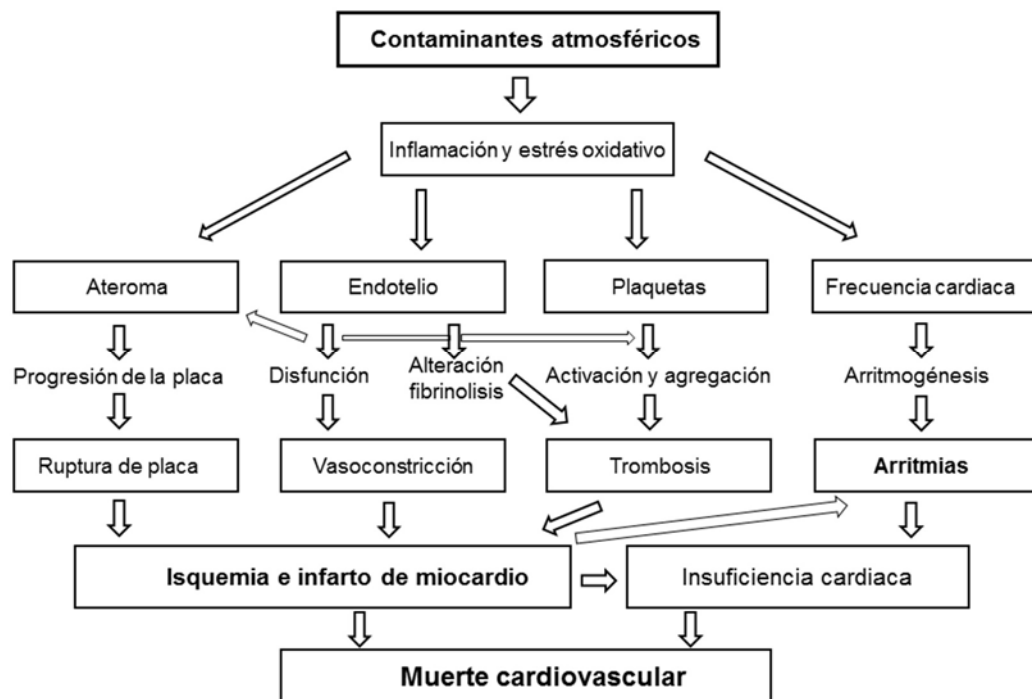


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular por la CA. Modificado de Mills et al⁹².

A continuación se exponen los mecanismos fisiopatológicos estudiados que más se han relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular a través de la CA:

- Aterosclerosis: De entre todos los contaminantes, varios estudios han demostrado la asociación entre el desarrollo de aterosclerosis y la exposición

a largo plazo de PM 2.5. A nivel experimental en un modelo de ratón apoE -/-, la exposición prolongada a baja concentración de PM2.5 alteró el tono vasomotor, indujo inflamación vascular, con aumento de macrófagos e invasión lipídica en aorta, acelerando el desarrollo de aterosclerosis⁹⁵. Estudiando el grosor íntima-media carotídeo en humanos, como medida subrogada de aterosclerosis, Künzli et al⁶⁰ mostraron una asociación de su alteración en grosor con la exposición a PM2.5 en una muestra de 798 individuos. En esta línea, Adar et al⁹⁶ en 5362 individuos observaron que la exposición a mayores concentraciones de PM2.5 a largo plazo se asocian a un aumento de la progresión del grosor íntima-media carotídeo y que mayores reducciones de PM2.5 están relacionadas con una progresión del grosor íntima-media más lento. Otros estudios han mostrado resultados similares^{61,97}. El aumento de las concentraciones de PM2.5 y la CA relacionada con el tráfico en las áreas metropolitanas, en rangos comúnmente encontrados en todo el mundo, están asociados con la progresión en la calcificación coronaria, en consonancia con la aceleración de la aterosclerosis⁵⁹.

- Estrés oxidativo e inflamación: No sólo se ha observado una relación entre la exposición a PM2.5 y desarrollo de aterosclerosis, sino que las placas son más vulnerables, lo que predispone a la aparición de síndromes coronarios agudos. En un modelo de *Drosophila* se ha observado el efecto de PM2.5 en el estrés oxidativo y vías inflamatorias⁹⁸. El estrés oxidativo se genera cuando hay una mayor producción de especies oxidantes en las células y tejidos o una disminución significativa en la efectividad de las defensas antioxidantes. La CA causa estrés oxidativo a través de ambas rutas. Sobre todo ozono y PM2.5, que contiene sustancias químicas orgánicas y metales de transición, pueden contribuir a la generación local de especies reactivas de oxígeno, conociéndose que estas sustancias pasan a la circulación sistémica⁹¹. El estrés oxidativo es proinflamatorio y muchos de los genes proinflamatorios son sensibles al estrés oxidativo, y al mismo tiempo la inflamación favorece la oxidación. Se ha observado que la CA incrementa la inflamación sistémica, especialmente en las poblaciones susceptibles, lo que puede agravar las enfermedades ateroscleróticas⁹⁹. Se han descrito otros mecanismos como los

efectos pro-oxidantes sistémicos inducidos por las emisiones de gases de escape diésel que contribuyen al desarrollo de colesterol HDL disfuncional¹⁰⁰. Los efectos inflamatorios sistémicos de las citoquinas o moléculas oxidantes que se producen en un primer contacto con los contaminantes en los pulmones, acaban por afectar a las placas ateroscleróticas al pasar estas sustancias al torrente sanguíneo, lo que conduce a su progresión, desestabilización o ruptura, precipitando el SCA.

- Trombosis: La observación repetida en estudios clínicos del aumento de la incidencia de SCA tras la exposición a contaminantes dio a pie a la realización de varios estudios experimentales para estudiar los mecanismos subyacentes de la teoría que los contaminantes tienen un efecto protrombótico. Efectivamente, PM puede inducir una variedad de efectos protrombóticos incluyendo una mayor expresión del factor tisular en las células endoteliales¹⁰¹. PM10 tiene la capacidad de alterar la función de los macrófagos, las células epiteliales y las células endoteliales para favorecer la coagulación de la sangre mediante la activación de la vía extrínseca y la inhibición de las vías de fibrinólisis¹⁰². Estudios experimentales en un modelo de trombosis arterial en roedores han demostrado la activación de plaquetas dentro de los 30 minutos de la instilación intratraqueal de partículas de combustión diésel¹⁰³. También se ha observado una activación plaquetaria más rápida en pacientes con diabetes expuestos brevemente a PM10¹⁰⁴, así como un incremento de los agregados de plaquetas y leucocitos tras la exposición de partículas de combustión diésel¹⁰⁵. Un estudio aleatorizado doble ciego en humanos afectados de cardiopatía isquémica crónica estable mostró que la exposición al gasóleo diésel reduce la liberación de forma aguda del activador del plasminógeno del tejido endotelial, promoviendo por tanto la trombogenicidad¹⁰⁶.
- Disfunción endotelial: Se ha observado que los contaminantes provocan disfunción endotelial^{107,108}. PM se considera ser el mediador principal de la disfunción vascular sistémica¹⁰⁹, demostrándose que causa vasoconstricción¹¹⁰ y pequeños aumentos de la presión arterial en personas sanas¹¹¹ y en pacientes con cardiopatía isquémica crónica⁴⁵. A nivel

experimental, se postula una disminución de la disponibilidad del óxido nítrico como posible mecanismo¹¹².

- Arritmogénesis: Varios estudios han examinado los efectos de la PM sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca¹¹³⁻¹¹⁵ dado que la reducción de su variabilidad se ha asociado con angina de pecho, IAM, muerte por enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva¹¹⁶. La literatura es, sin embargo, inconsistente en la magnitud, el tipo y la dirección de los cambios provocados por PM, lo que no permite determinar conclusiones firmes¹¹⁷. En individuos sanos, la exposición a PM 2.5 se ha asociado a la presencia de extrasístoles ventriculares¹¹⁸.

La hipótesis que los contaminantes pudieran ser causantes de arritmias ha sido estudiada en pacientes que llevan desfibriladores automáticos implantables, gracias a que estos dispositivos permiten obtener un registro muy fiable de las arritmias que presenta un paciente, como mínimo ventriculares, y además también supraventriculares si el dispositivo es bicameral. Las series publicadas no superan a los 250 pacientes. Rich et al¹¹⁹ observaron un aumento del 19 por ciento en el riesgo de AV detectadas por desfibriladores automáticos implantables asociado a cada aumento de 7,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la media de PM 2.5 en las 24 h previas, y un aumento del 21 por ciento en el riesgo de AV asociado a cada incremento de 15,8 partes por billón en los niveles de ozono. Ljungman et al¹²⁰ observaron una asociación entre los valores medios de 2 h de PM10 y la presencia de AV. Sin embargo, otro estudio no pudieron demostrar una asociación entre contaminantes y desarrollo de arritmias¹²¹.

Hasta el momento no se ha evidenciado alteraciones en el potencial de acción que hagan suponer un mecanismo directo de alteraciones en la repolarización, y la poca evidencia ha mostrado alteraciones en el segmento ST en pacientes con enfermedad coronaria de base^{122,123}, lo que podría indicar que son pacientes más susceptibles.

En resumen, se han postulado múltiples mecanismos que podrían explicar el comportamiento proarritmogénico de determinados contaminantes, como la variabilidad de la frecuencia cardiaca o alteraciones en la repolarización, por el estrés oxidativo o por el mismo potencial aritmogénico de los SCA. En general, el potencial proarritmico de la CA sigue siendo incierto y necesita de más estudios.

1.3.4. Influencia geográfica

Como se ha indicado anteriormente, los contaminantes más nocivos para la salud, fundamentalmente la PM, está formada por un compuesto heterogéneo de elementos que varían según el lugar dónde se encuentran, porque los medidores de PM sólo tienen en cuenta el tamaño, expresado en micras, y no la composición, dada la alta complejidad y variabilidad de sus constituyentes. Por lo tanto, una PM 2.5 está compuesta por elementos distintos si se encuentra en una carretera, en una zona industrial o por ejemplo en un puerto marítimo. Por este motivo, es de esperar que existan variabilidades importantes en la composición de esta PM, y no solo por los límites geográficos de carácter político, sino también en función de condiciones meteorológicas y medioambientales, teniendo en cuenta además que la PM puede ser transportada por factores meteorológicos a una zona distinta a la fuente de su producción.

Con la finalidad de intentar homogeneizar esta variabilidad y corroborar la consistencia de los efectos nocivos, se han llevado a cabo 5 grandes proyectos multicéntricos para valorar el efecto de la PM sobre la morbimortalidad, tres de ellos de origen europeo y dos de origen norteamericano.

Dentro de los proyectos europeos, el primero de ellos, iniciado en 1998, el *Air Pollution and Health: A European Approach 2 (APHEA 2)*^{55,82}, estudió en 29 ciudades Europeas el efecto de la CA sobre las enfermedades respiratorias, cardiovasculares y la mortalidad, encontrando asociaciones con PM 10, y propuso que parte de la variación en las estimaciones del efecto de PM 10 entre ciudades podría explicarse por las características de las ciudades. Otro proyecto, el *APHEIS*⁸⁵, iniciado en el 2000, estudió el efecto a largo plazo de PM 2.5 sobre la salud sobre 23 ciudades europeas, estimándose que se podrían prevenir

anualmente 16.926 muertes prematuras por todas las causas, incluyendo 11.612 muertes cardiopulmonares y 1901 muertes por cáncer de pulmón, si la exposición a largo plazo a los niveles de PM2.5 se redujera a $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en cada ciudad. Además, esta reducción aumentaría la esperanza de vida a los 30 años en un rango entre un mes y más de dos años en las ciudades estudiadas. En el proyecto europeo más reciente, *MEDPARTICLES*, Basagaña et al¹²⁴ publicaron el resultado del estudio a 10 años, entre 2003-2013, de 5 ciudades europeas, entre ellas Barcelona, estudiando hasta 16 constituyentes de la PM, encontrando una asociación entre los niveles de manganeso, zinc y níquel y los ingresos por enfermedades cardiovasculares y respiratorias, siendo los elementos para mortalidad menos consistentes.

En Estados Unidos el proyecto *the Harvard Six Cities project in the United States*⁸³, iniciado en los años 80, mostró que el aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la media de 2 días en los niveles PM 2.5 se asoció con un incremento del 1.5% [intervalo de confianza (IC) del 95%: 1.1% a 1.9%] en la mortalidad diaria total. En otro proyecto, llevado a cabo en 90 ciudades de Estados Unidos, *the National Morbidity, Mortality Study (NMMAPS) and Air Pollution*¹²⁵, se observó un incremento en la mortalidad total entre 0.21-0.41% por cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM10.

En España, el proyecto *EMECAS*⁶⁹ fue el primer estudio multicéntrico que analizó la asociación entre la exposición a corto plazo a la CA y la morbimortalidad. Realizado en 16 ciudades españolas, se encontró una asociación a corto plazo entre el aumento de los niveles diarios de contaminantes atmosféricos y el número de ingresos diarios por enfermedades cardiovasculares. Más reciente, el proyecto *SERCA*⁸⁶, estimó que 6 muertes por todas las causas por 100.000 habitantes en el grupo de más de 30 años y 5 muertes por todas las causas por 100.000 habitantes en el grupo de edad de 25 a 74 años podrían prevenirse anualmente reduciéndose los niveles de PM2.5.

Hay que destacar que apenas existen estudios que se hayan centrado en analizar el efecto de la CA en pequeñas áreas geográficas¹²⁶.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en el mundo⁴. Se conocen bien los factores de riesgo de aterosclerosis¹², pero menos atención ha recibido el estudio de los desencadenantes³⁷ que causan la inestabilidad de una placa de ateroma y conducen a un SCAEST. Los factores que precipitan el desarrollo de un IAM y que son susceptibles de intervención deben ser abordados al menos con la misma fuerza como se atacan los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

A nivel experimental se conoce que la CA influye en la vulnerabilidad de las placas, potenciando el stress oxidativo, la inflamación^{91,98,99}, y los fenómenos protrombóticos¹⁰¹⁻¹⁰³. Varios estudios clínicos con diseño de casos cruzados y de análisis de series temporales han señalado que determinados contaminantes actúan como desencadenantes para el desarrollo de un IAM^{37-44,127}. Sin embargo estos estudios presentan muchas limitaciones:

- La gran mayoría no diferencian los SCAEST del resto de SCA (angina inestable, SCASEST) y sin embargo hemos expuesto que son entidades distintas a nivel epidemiológico¹⁸, fisiopatológico¹⁴, morfológico^{22,23}, genético²⁴ y en términos de mortalidad¹⁹. En este sentido la variable resultado número de infartos de miocardio utilizada en los estudios es muy heterogénea, ya que se pueden incluir infartos con mecanismos fisiopatológicos, incidencia de arritmias y mortalidad en fase aguda totalmente distintos. Es necesario seleccionar un tipo concreto de síndrome coronario agudo, siendo la más apropiada la diferenciación entre SCAEST⁶ y SCASEST¹¹ por sus implicaciones de rápida identificación, manejo terapéutico y pronóstico. En nuestro estudio hemos seleccionado los SCAEST.
- Utilizan los códigos de la Clasificación internacional de Enfermedades para seleccionar los IAM y su mortalidad asociada, siendo esta variable muy vulnerable a potenciales errores de clasificación.

En nuestro estudio hemos seleccionado los SCAEST, con corroboración angiográfica y certificados por Cardiólogos, a través del Registro *Codi IAM*, que está sometido a un control de calidad interno y a auditorías externas.

- Son estudios retrospectivos, con los sesgos asociados a este tipo de estudios. El Registro *Codi IAM* es prospectivo, así como los Registros de meteorológicos y de CA.
- La mayoría de estudios utilizan el diagnóstico inicial al ingreso, con el riesgo de no obtener el diagnóstico definitivo. Por ejemplo, sólo en el caso de los SCAEST, al menos un 15% son falsos positivos¹²⁸ que se detectan tras la coronariografía u otras exploraciones complementarias.
- La información proviene de estudios antiguos y que abarcan periodos de muchos años. Hay que tener en cuenta que la CA es muy sensible al factor tiempo. Por ejemplo, la constitución de la PM depende de la fuente contaminante, que va en paralelo con el desarrollo industrial. Por otra parte variables resultado como la mortalidad por SCAEST cambian a lo largo del tiempo debido a mejor acceso a ACTPP y nuevas terapias farmacológicas²⁹. Para obtener una exposición y unas variables resultado lo más homogéneas posibles, hemos seleccionado sólo un periodo de 2 años.
- Muchos estudios han abarcado extensas áreas geográficas de estudio, por lo que pueden mezclarse distintas fuentes de contaminación. En nuestro estudio acotamos una área geográfica concreta. Por otra parte, amplias zonas de estudio pueden influenciar las variables resultado. Por ejemplo, la mortalidad aguda post IAM varía entre zonas por varios factores²⁶, por lo que estudios que relacionan la mortalidad con la CA a nivel europeo pueden estar sesgados. Tal y como se apunta en el proyecto *APHEA 2*⁵⁵, el efecto estimado de los contaminantes entre ciudades puede ser explicado por las características de cada ciudad.

- No existen datos de CA y arritmias ventriculares en el IAM. La incidencia de FV en la fase aguda del infarto no es infrecuente, habiéndose reportado en series de hasta el 11.6%³³. Debido a que es la causa más frecuente de muerte por IAM extrahospitalaria, conocer los factores que influyen en su aparición es de vital relevancia³³⁻³⁵. A pesar de ello, no se conoce si la CA puede incrementar el potencial arritmogénico en estos pacientes. Solo disponemos de datos en pocos pacientes portadores de desfibrilador automático implantable^{119,120}, pero no existe información con el IAM.
- La influencia de la CA sobre la mortalidad por IAM se ha estudiado a partir de datos de la mortalidad intrahospitalaria²⁷, por lo tanto incluyendo toda la estancia hospitalaria, donde la causa de muerte más frecuente por SCAEST es el seco cardiogénico²⁸, y al tratarse de pacientes críticos la mortalidad está influenciada por muchas variables. Hemos acotado la mortalidad en la primeras 24 h para intentar disminuir la confusión.
El impacto que supone la CA como posible desencadenante de SCAEST y su influencia en mortalidad es muy relevante para la salud pública³⁷, porque el 100% de la población está expuesta.

En resumen, es relevante conocer si la CA desencadena SCAEST e influye en la aparición de AV y en la mortalidad. Para ello debe hacerse un estudio con el mínimo número de sesgos posibles, siendo prospectivo, con unas variables resultado (SCAEST, mortalidad y AV) bien definidas y en un territorio y tiempo concretos (homogenizar la exposición).

HIPÓTESIS

3.HIPÓTESIS

La contaminación atmosférica incrementa la incidencia, mortalidad y arritmias ventriculares del síndrome coronario agudo con elevación del ST.

OBJETIVOS

4.OBJETIVOS

Objetivos principal:

- Determinar si la contaminación atmosférica incrementa la incidencia, mortalidad y arritmias ventriculares en el SCAEST.

Objetivos secundarios:

- Analizar la fuerza de la asociación entre los contaminantes implicados y la incidencia, mortalidad y arritmias ventriculares en el SCAEST.
- Estimar el impacto de la exposición a contaminantes en la incidencia, mortalidad y arritmias ventriculares en el SCAEST.
- Detectar si existen diferencias en el efecto de los contaminantes en cohortes de SCAEST más homogéneas.

MÉTODOS

5. MÉTODOS

5.1. Población de estudio

La población estudiada incluyó a todos los SCAEST atendidos en la *Regió Sanitària de Barcelona* y declarados por el *Registro Codi IAM* durante un periodo de 2 años. El periodo de inclusión abarcó desde el 1 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2011.

La población ideal de SCAEST para este estudio precisaría de una estación de medición de contaminación (EMC) incorporada en cada individuo que presentase un SCAEST para determinar con exactitud la concentración de contaminante a que está expuesto cada individuo, pero este diseño no es posible. Para poder minimizar los errores sistemáticos, fundamentalmente el sesgo de selección y con el fin de delimitar un territorio geográfico, se crearon 3 cohortes de estudio para comparar si existían diferencias entre ellas que comprometieran la validez de los resultados:

- Cohorte 1 (C1): número de SCAEST atendidos en la *Regió Sanitària de Barcelona*. Esta región agrupa los municipios de las comarcas metropolitanas y los diez distritos de la ciudad de Barcelona. Comprende 2/3 de la población de Catalunya. En esta cohorte no se aplica ninguna restricción temporal desde el inicio de síntomas de SCAEST hasta la llegada al laboratorio de hemodinámica. Se trata de la cohorte menos restrictiva con el fin de no comprometer la validez externa (figura 4).
 - Municipios de las comarcas metropolitanas: Alt Penedès, Barcelonès, Baix Llobregat, Garraf, Maresme, Vallès Occidental y Vallès Oriental.
 - Distritos de la ciudad de Barcelona: Ciutat Vella, Eixample, Gràcia, Horta-Guinardó, Les Corts, Nou Barris, Sant Andreu, Sant Martí, Sants-Montjuïc y Sarrià - Sant Gervasi.



Figura 4: División del mapa de Catalunya según Regiones Sanitarias. Obsérvese que la *Regió Sanitària de Barcelona* (representado como Barcelona) ocupa una parte minoritaria en el mapa, pero sin embargo incluye a 2/3 de la población de Catalunya.

- Cohorte 2 (C2): número de SCAEST ocurridos en el mismo territorio geográfico que la C1 (figura 4), pero acotando un límite de tiempo desde el inicio de los síntomas de SCAEST hasta la llegada a una sala de hemodinámica inferior a 2 h.

Con esta cohorte se pretende aumentar la validez interna excluyendo a los SCAEST que ocurrieron lejos de la Ciudad de Barcelona pero fueron transferidos para realizar ACTPP, dado que las EMC consideradas están situadas en Barcelona. Se estableció el límite arbitrario de 2 h de inicio de síntomas a llegada a sala de hemodinámica por considerar que un tiempo superior, a parte de excluir pacientes que consultan con demora, excluiría a la mayoría de pacientes que vivían lejos de las EMC de Barcelona.

- Cohorte 3 (C3): número de SCAEST en individuos con lugar de residencia en la ciudad de Barcelona, en alguno de sus 10 distritos (figura 5), y con el criterio temporal de C2 (restringido a 2 h).

Con esta cohorte se pretende obtener la mayor exactitud posible de las determinaciones del factor de exposición, la contaminación, ya que se elige

a los SCAEST ocurridos cerca de las EMC situadas en Barcelona. Por lo tanto es la cohorte con más validez interna. En contrapartida, el número de SCAEST estudiados disminuirá al ser una población más seleccionada, por lo que afectará a la validez externa.

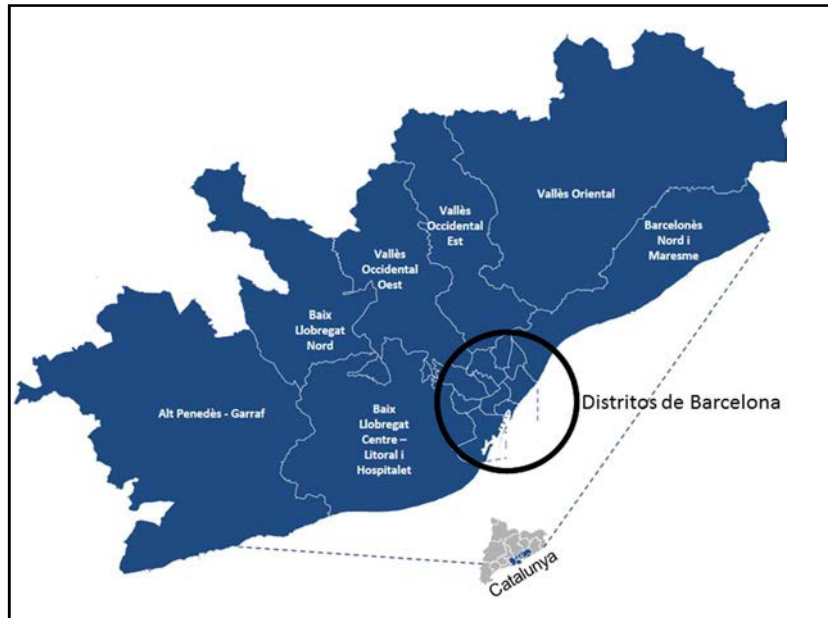


Figura 5: Mapa de la *Regió Sanitària de Barcelona*. El círculo contiene los 10 distritos que se estudian en la Cohorte 3.

En la tabla 4 se listan todos los hospitales participantes, siendo todos ellos terciarios y con capacidad de realizar ACTPP dentro de la ciudad de Barcelona o en zonas realmente limítrofes. Es una instrucción del *Registro Codi IAM* que todos los casos de SCAEST sean trasladados y declarados en un hospital con capacidad de realización de ACTPP.

Hospital	Ciudad
Hospital Vall Hebron	Barcelona
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Hospital del Mar	Barcelona
Hospital Clínic	Barcelona
Hospital de Bellvitge	Hospitalet de Llobregat
Hospital Germans Trias i Pujol	Badalona

Tabla 4: Hospitales con capacidad de ACTPP participantes en el estudio y su situación en relación a la ciudad donde están localizados.

5.2. Datos de contaminación y meteorológicos

5.2.1. Datos de contaminación

Los datos de todos los contaminantes posibles a estudiar fueron obtenidos a través del organismo encargado de la recogida de estos datos, el *Servei de Territori i Sostenibilitat de la Generalitat de Catalunya*. Se obtuvieron todos los datos disponibles de medición de contaminación en la ciudad de Barcelona durante los años 2010-2011. Los datos fueron adquiridos por 2 modelos de equipo de medición de concentración o de nivel de emisión distintos:

- Equipos manuales: son aquellos aparatos que permiten obtener una muestra en el lugar de la medición y posteriormente analizarla en un laboratorio especializado, de manera que los valores no se conocen a tiempo real. Informan de los valores medios en un día, por lo que no quedan reflejados los valores en horas punta.
- Equipos automáticos o analizadores: estos equipos son capaces de realizar los análisis de manera directa, así que se obtienen los resultados en tiempo real. Se realiza mediante un proceso de aspiración de aire a flujo continuo en un tiempo conocido, pasando por un filtro que retiene las partículas, que son medidas cada minuto. Se calcula su concentración al conocer la cantidad de aire que ha entrado en el muestreo. Los aumentos de contaminación se detectan instantáneamente y los resultados se transmiten directamente al centro receptor de datos.

El objetivo de las medidas de los distintos contaminantes que se hacen en una zona es que sean representativos de la calidad del aire de toda la zona geográfica que se estudiará. No es posible tener una certeza absoluta de la exposición de los SCAEST a los distintos contaminantes fundamentalmente por el factor desplazamiento de los individuos. Además la superficie de la zona geográfica estudiada debería ser homogénea en relación a la orografía, la climatología, la densidad de población y el volumen de emisiones industriales y de tráfico. Por otra parte no todas las estaciones distribuidas por el área geográfica de Barcelona

miden los mismos contaminantes. Por todo ello en el apartado de análisis estadístico describimos el método que hemos considerado que mejor representa los niveles medios de contaminación diaria.

5.2.2. Datos meteorológicos

Estos datos fueron extraídos del *Servei Meteorològic de la Generalitat de Catalunya*. Tras estudiar las estaciones meteorológicas que podían proporcionar información de temperatura, humedad relativa, precipitación y presión atmosférica en los 2 años de estudio, se determinó que 2 estaciones cumplieran con las características, la estación de *Gràcia* y la estación del *Raval*. Dado que la estación de *Gràcia* (modelo *Davis Vantage Vue*) representa un punto céntrico en la área geográfica del estudio, se decidió seleccionar exclusivamente los datos de la estación de *Gràcia* para el análisis. Esta estación realiza las mediciones de los parámetros atmosféricos de forma horaria.

5.3. Diseño del estudio

Estudio de serie temporal analizado mediante regresión de Poisson autorregresiva. Una serie temporal es una colección ordenada y periódica en el tiempo de observaciones de una variable, en nuestro caso de las variables dependientes número de SCAEST y su mortalidad y AV relacionados y las variables independientes de factores atmosféricos y contaminantes.

Hemos considerado que se trata del tipo de diseño más apropiado porque el análisis de datos exigía tener en cuenta la dependencia temporal de las observaciones, con el objetivo de describir su comportamiento y corroborar la existencia de una relación causal. La escala de medición temporal ha sido diaria.

Se han utilizado las características de la regresión de Poisson autorregresiva para establecer asociaciones entre series de datos temporales.

5.4. Definición de las variables e imputación

A continuación se detalla la definición de las variables dependientes (resultado) e independientes:

Las variables dependientes fueron:

- Incidencia de SCAEST: número de SCAEST diarios durante el 2010-2011 declarados en el Registro *Codi IAM*.
- Mortalidad: número de muertos por día en las primeras 24 h de un SCAEST.
- Arritmias ventriculares: número de FV o TV diarias ocurridas en las primeras 24 h de un SCAEST.

Estas variables dependientes se aplican para cada una de las 3 cohortes definidas por criterios temporales y geográficos, C1, C2 y C3, por lo que obtenemos 9 variables resultado.

Las variables independientes las podemos agrupar en variables de CA y variables meteorológicas:

- Variables de CA: estas variables se obtuvieron de las 13 EMC en Barcelona (figura 6). Cada parámetro fue medido de forma horaria o diaria según la EMC. En caso de medición horaria se estimó la media en 24 h para el análisis inicial. Los contaminantes estudiados fueron los siguientes:
 - PM 2.5: concentración medida en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
 - PM 10: concentración medida en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
 - Benceno: concentración medida en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
 - Cadmio: concentración medida en ng/m^3 .
 - Níquel: concentración medida en ng/m^3 .
 - Plomo: concentración medida en ng/m^3 .
 - Dióxido de azufre (SO_2): concentración medida en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
 - Monóxido de nitrógeno (NO): concentración medida en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
 - Dióxido de nitrógeno (NO_2): concentración medida en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

- Monóxido de carbono (CO): concentración medida en mg/m^3 .
- Ozono (O_3): concentración medida en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.



Figura 6: A: mapa de Catalunya, donde la flecha señala la ciudad de Barcelona, lugar donde se localizan las EMC. B: con el símbolo Δ se indica la localización de las EMC.

Se conoce que el resultado del efecto fisiopatológico de la exposición a un contaminante generalmente no es inmediato, y puede variar de horas a días. Por dicho motivo se tuvieron en cuenta, partiendo del día de aparición de SCAEST, retrasos diarios (a partir de ahora “lag”) de exposición al contaminante de hasta 5 días, de manera que por cada contaminante medido se analizaron 7 variables:

- Concentración media del contaminante en el día del SCAEST.
- Concentración media para cada día previo por un periodo de 5 días, por lo tanto 5 variables de concentración, una por día.
- Concentración media durante los últimos 5 días de exposición.

Para homogenizar la exposición pero sin perder información, evitando realizar la media en 24h de las mediciones horarias, para cada variable de concentración de contaminante se crearon 2 variables patronas, una como representante de las mediciones altas y otra como representante de las mediciones bajas, en función de las tendencias más marcadas observadas

en la serie temporal de cada contaminante en cada EMC. Sabiendo que no todas las estaciones disponen de los datos de mediciones diarias, se decidió imputar los datos perdidos. Para realizar la imputación, utilizamos el algoritmo esperanza-maximización o algoritmo EM, método bayesiano que se puede aplicar a la imputación de datos perdidos en series temporales a partir de la correlación entre las diferentes series temporales y la estructura temporal de éstas. Para no realizar el análisis pormenorizado de todas las series se utilizó la metodología de los splines.

En definitiva, por cada variable de concentración de contaminante se generaron 14 variables; 7 variables temporales (día exposición, y cada día antes de la exposición hasta 5 días, y la media de todos los días), y todas estas variables divididas en tendencia a observaciones altas y bajas. De todas las EMC finalmente seleccionamos la que mejor representaba las concentraciones altas y la que mejor representaba a las concentraciones bajas.

- Variables meteorológicas. Estas variables, obtenidas de la estación de *Gràcia*, fueron incorporadas en el análisis como variables control, conociendo por la literatura previa que se relacionan con la incidencia de IAM. De la misma forma que se crearon variables lag para la exposición a contaminantes, también se crearon variables lag (media de 5 días y para cada uno de los 5 días previos) para cada variable meteorológica. Las variables, recogidas horariamente, fueron transformadas en medias en 24 h. Las variables incluidas en el análisis fueron:
 - Temperatura: expresada en °C.
 - Humedad relativa : expresada en %.
 - Precipitaciones: expresadas en milímetros (mm) .
 - Presión barométrica: expresada en hectopascales (hPa).

5.5. Análisis estadístico

5.5.1. Análisis descriptivo

5.5.1.1. Datos de SCAEST

Inicialmente se ha realizado un estudio descriptivo de medidas de frecuencia calculando las tasas de incidencia de SCAEST, la mortalidad y las AV para cada una de las 3 cohortes definidas, así como las medidas de tendencia central, dispersión y percentiles. Los datos han sido representados por diagramas de barras para estas variables cuantitativas discretas.

Como primera aproximación a la naturaleza de los objetivos, hemos realizado representaciones gráficas de las series temporales para estudiar el comportamiento de las variables SCAEST, mortalidad y AV.

5.5.1.2. Datos de contaminantes

Inicialmente los datos fueron agrupados en EMC automáticas y manuales. En las manuales había un valor que representaba la medición diaria, y en las automáticas había valores horarios. Se transformaron los datos de variables automáticas en un único valor a través de la media en 24h, siguiendo la metodología previa que han hecho los estudios en este campo. Posteriormente se creó una base de datos con un único valor representativo en 24h para cada contaminante en cada EMC disponible. Además para cada EMC se comprobó con el análisis gráfico de serie temporal que había días en que no se disponía de mediciones. Tras proceder a la imputación y la transformación de datos en patrón de alta y baja concentración, nos quedamos con 2 series temporales para cada contaminante, una representativa de concentraciones altas y otra representativa de concentraciones bajas.

Con todo ello se representaron las serie temporales respectivas, para cada contaminante con mediciones de concentraciones bajas y altas. Resumimos la

información de los datos mediante los estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión, tras realizar el estudio gráfico mediante histogramas.

5.5.1.3. Datos meteorológicos

Con los valores de las 4 variables meteorológicas horarias durante los 2 años de estudio y sus variables lag se calculó la media diaria. Se representaron las series temporales correspondientes a cada parámetro. No se observó dicotomía por lo que no se hizo ninguna división en subgrupos posteriores. La información fue representada gráficamente mediante histogramas y resumida, considerando estadísticos de tendencia central o de dispersión, según la distribución.

5.5.2. Análisis inferencial

5.5.2.1. Diagramas de dispersión y regresión

Inicialmente se hace un análisis exploratorio de datos con diagramas de dispersión entre contaminantes y variables resultado, sin tener en cuenta el efecto meteorológico ni fenómenos de autorregresión (sin tener en cuenta los valores anteriores de la serie temporal), con el objetivo de analizar el conjunto de datos que representan para obtener conocimiento de su estructura, identificar patrones o tendencias y detectar valores extremos fácilmente.

Para analizar la relación funcional en los diagramas de dispersión, se utilizó la regresión no paramétrica de Kernel y Lowess, tanto para la C1 como la C2, y así poder observar el efecto del tiempo de 2 h entre inicio síntomas y llegada al laboratorio de hemodinámica.

5.5.2.2. Correlaciones

Para medir el grado de relación entre contaminantes se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

5.5.2.3. Regresión de Poisson autorregresiva

El método utilizado en nuestra serie temporal para el análisis de la relación de las variables resultado (SCAEST, mortalidad y arritmias) y el factor de riesgo (contaminantes) ha sido la regresión de Poisson autorregresiva, teniendo en cuenta que los valores que toma una variable en el tiempo no son independientes entre sí, sino que un valor determinado depende de los valores anteriores.

Con ello hemos construido un modelo explicativo de la evolución temporal de las variables de contaminación, teniendo en consideración la estructura de autocorrelación en las variables resultado, la estacionalidad y la tendencia de la misma, así como la influencia de variables meteorológicas. Se ha considerado las variables número diario de SCAEST, muertes y AV como variables aleatorias Poissonianas, es decir una variable discreta que toma únicamente valores enteros positivos y cuyo rango, presumiblemente, no es muy amplio. Se han considerado los previsible periodos de latencia que hemos definido de hasta 5 días, de lag 1 a lag 5.

La finalidad de crear este modelo ha sido identificar si hay determinados contaminantes que puedan estar implicados en desencadenar un SCAEST y potenciar su gravedad, y así poder dar una respuesta a nuestro objetivo principal.

En relación a los objetivos secundarios, para cuantificar la fuerza de asociación de los contaminantes con el riesgo de SCAEST, muerte y AV asociadas en las primeras 24h, hemos estimado riesgo relativo (RR) para cada uno de ellos en el modelo explicativo creado, utilizando una escala de variación de la concentración del contaminante de 10 unidades de medida. Para estimar el impacto de los contaminantes se ha calculado la proporción de riesgo atribuible (RA%), para representar la proporción de la incidencia de la variable número de SCAEST, mortalidad y AV que se evitaría en la población si se evitara la exposición a los contaminantes. Finalmente, estas medidas de asociación e impacto han sido calculadas en las 3 cohortes definidas para estudiar si se observan diferencias.

A señalar que por el diseño de estudio la unidad de conteo es el número diario de SCAEST, muertes y AV, y no los individuos, por lo cual no se ha tenido en consideración el ajuste de las características individuales.

Hemos ajustado el modelo autorregresivo de Poisson en cuatro etapas.

- Primera etapa. Inicialmente hemos incorporado al modelo el efecto de la tendencia, para evaluar patrones de variaciones temporales sistemáticas o conductas sostenidas, y la temporalidad para evaluar el efecto de las conductas regulares que se repiten en un año. Dado que las variables que presentan una determinada tendencia estarán correlacionadas, este efecto se elimina de la posible relación causal.

Para ello se han creado las variables tendencia lineal (tiempo), tendencia cuadrática (tiempo al cuadrado), temporalidad (sinus y cosinus del tiempo) y variables de calendario:

- Estaciones: primavera, verano, otoño e invierno.
 - Meses de calor : variable dicotómica mayo-septiembre y octubre-abril.
 - Meses (12 variables dummy).
 - Días de la semana (7 variables dummy).
- Segunda etapa: se añaden al modelo las variables atmosféricas.
 - Tercera etapa: se han incorporado una a una todas las variables de contaminación, es decir, cada contaminante con sus distintos lags y la media de los 5 días, para seleccionar los que presentan un efecto estadísticamente significativo.
 - Cuarta etapa: creamos un modelo final incorporando todos los contaminantes candidatos en la tercera etapa en un único modelo y vamos eligiendo aquellos efectos que alcanzan la significación estadística.

Se ha estudiado la autocorrelación de los residuos mediante gráficas de evolución temporal de los residuos de Pearson y las funciones de autocorrelación simple y parcial para comprobar el ajuste del modelo. Por ejemplo, si en un día concreto habían más SCAEST de los esperados por el modelo creado de

contaminantes con todos sus ajustes en las cuatro etapas, estos SCAEST que no esperábamos constituyen los residuos, y se trata de estudiar si su aparición es simplemente por el azar o por algún factor que no hemos tenido en cuenta, que influye en el modelo y que no conocemos.

Los análisis se han realizado utilizando el software RStudio 0.97.551.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Estudio descriptivo

6.1.1. SCAEST, mortalidad y arritmias ventriculares

- Medidas de frecuencia de SCAEST, mortalidad y arritmias ventriculares

La población de referencia media en Catalunya entre el año 2010 y 2011 fue de 7.629.917 habitantes por año. Durante los 2 años de estudio fueron declarados en el Registro *Codi IAM* 5831 casos potenciales de SCAEST en toda Catalunya. Tras descartar un 14% de falsos positivos, fundamentalmente por pericarditis, síndromes de discinesia apical transitoria, patrones electrocardiográficos de repolarización precoz y bloqueo de rama izquierda no isquémico, el recuento total fue de 5014 casos confirmados de SCAEST, lo que supone una tasa de incidencia de SCAEST de 32.85 casos por cada 100000 personas y año. En la figura 7 se muestra el diagrama de flujo.

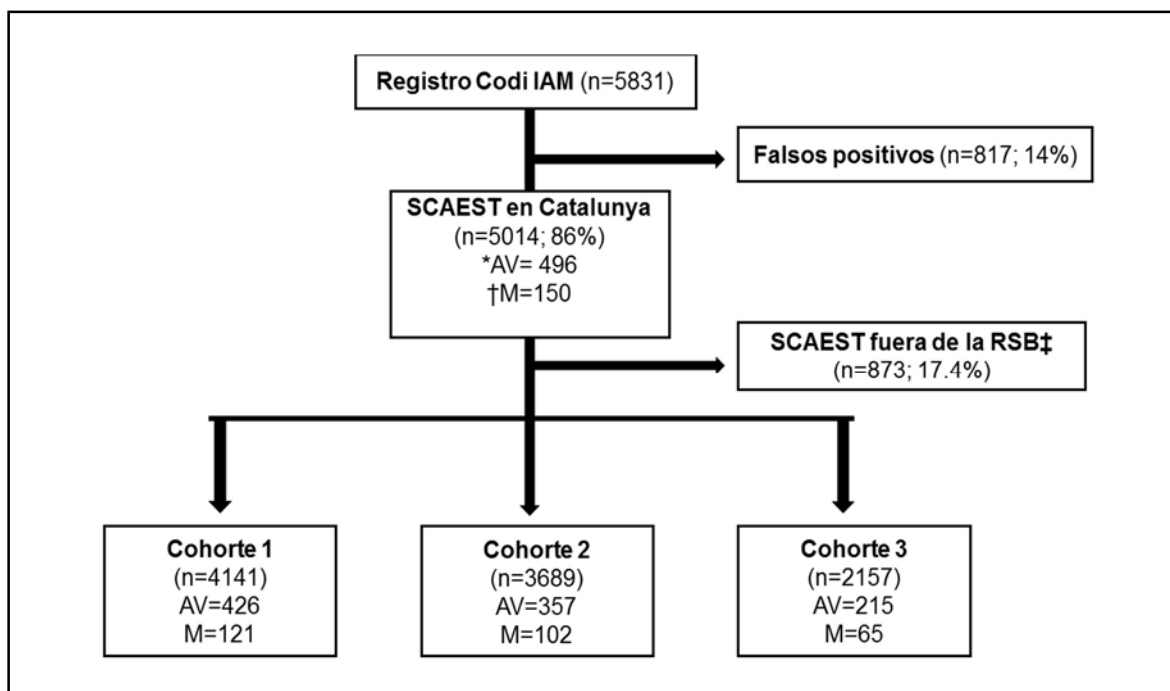


Figura 7: Diagrama de flujo donde se puede observar los datos de número de SCAEST, mortalidad y arritmias ventriculares en cada una de las 3 cohortes.

*AV: arritmias ventriculares; †M: mortalidad; ‡RSB: *Regió Sanitària de Barcelona*.

En la C1 se identificaron 4141 SCAEST confirmados en los 2 años, que representa el 82.6% de todos los SCAEST confirmados en el Registre *Codi IAM*. La población media de referencia de esta cohorte, que estudia la población en la *Regió Sanitaria de Barcelona*, fue en los dos años del estudio de 5.032.346 habitantes por año, calculando una tasa de incidencia de 41.14 casos por cada 100000 personas y año.

En la C2 se identificaron 3689 SCAEST confirmados. Esta cohorte comprende el 89% de casos de SCAEST de la cohorte C1. La tasa de incidencia fue de 36.65 casos por cada 100000 personas y año.

En la C3 se identificaron 2157 casos confirmados de SCAEST. Esta cohorte comprende el 52% de los casos de la C1. La población de Barcelona media en 2010 -2011 fue de 1.617.000 personas por año, por lo tanto la tasa de incidencia fue de 66.7 casos por cada 100000 personas y año.

En la tabla 5 se muestran los datos de tasa de incidencia, mortalidad y de AV por SCAEST para cada una de las 3 cohortes definidas:

	Cohorte C1	Cohorte C2	Cohorte C3
Población de referencia (habitantes/año)	5.032.346	5.032.346	1.617.000
Tasa de incidencia de SCAEST (100000 personas/año)	41.14	36.65	66.7
Mortalidad por SCAEST (%)	2.92	2.76	3.01
Arritmias ventriculares por SCAEST (%)	10.28	9.67	9.96

Tabla 5: tasa de incidencia, mortalidad y de arritmias ventriculares por SCAEST para cada una de las 3 cohortes.

- Series temporales

A continuación, en la figura 8 (ABC) representamos mediante series temporales la distribución de SCAEST, mortalidad y AV por día en las 3 cohortes definidas.

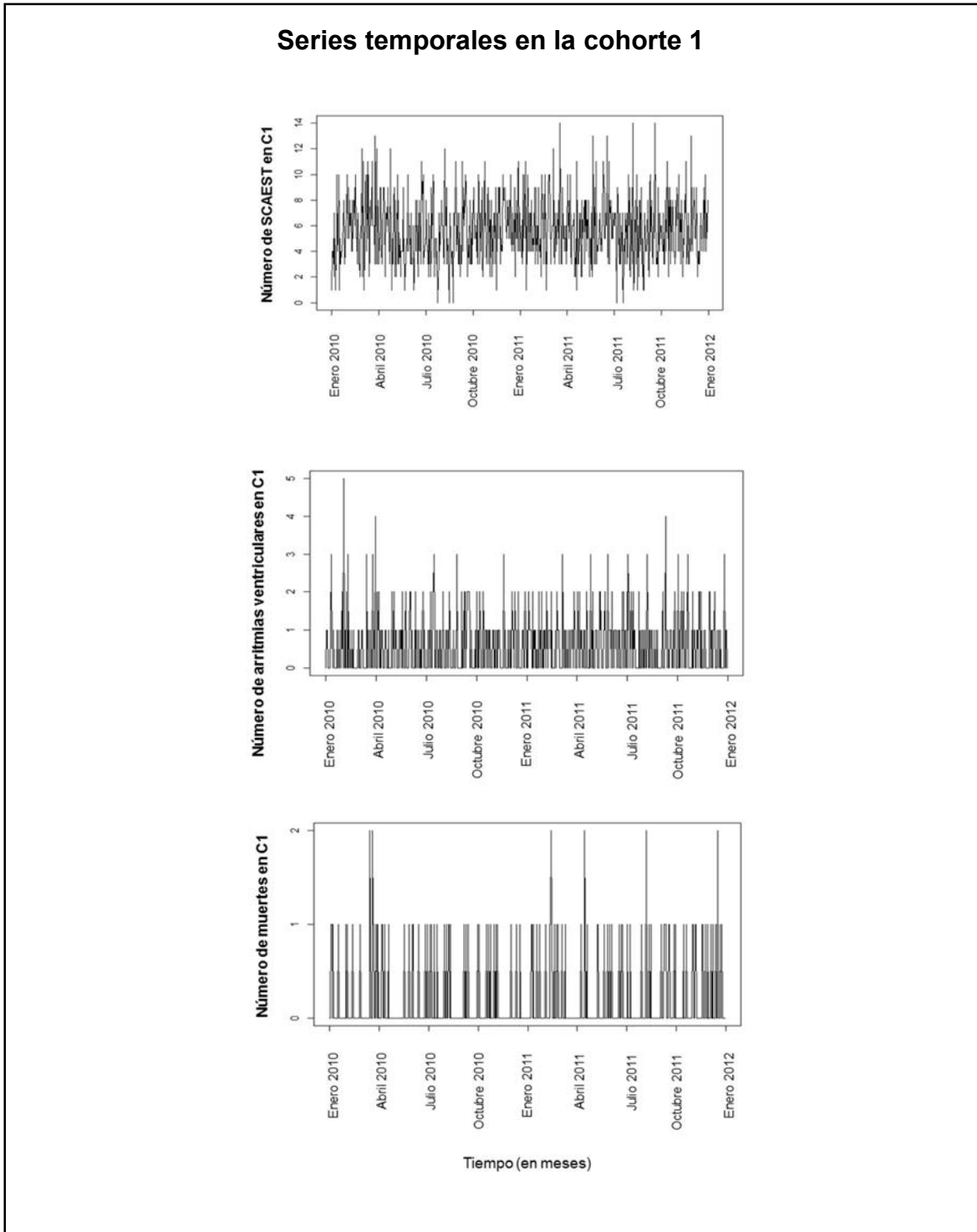


Figura 8 A: Series temporales del número de SCAEST, muertes y arritmias ventriculares en la cohorte 1. Nótese cierta periodicidad en la distribución diaria de SCAEST. Esta distribución entre meses fríos y cálidos señala la importancia de ajustar los análisis por variables atmosféricas. La distribución de muertes y AV es más homogénea.

Series temporales de la cohorte 2

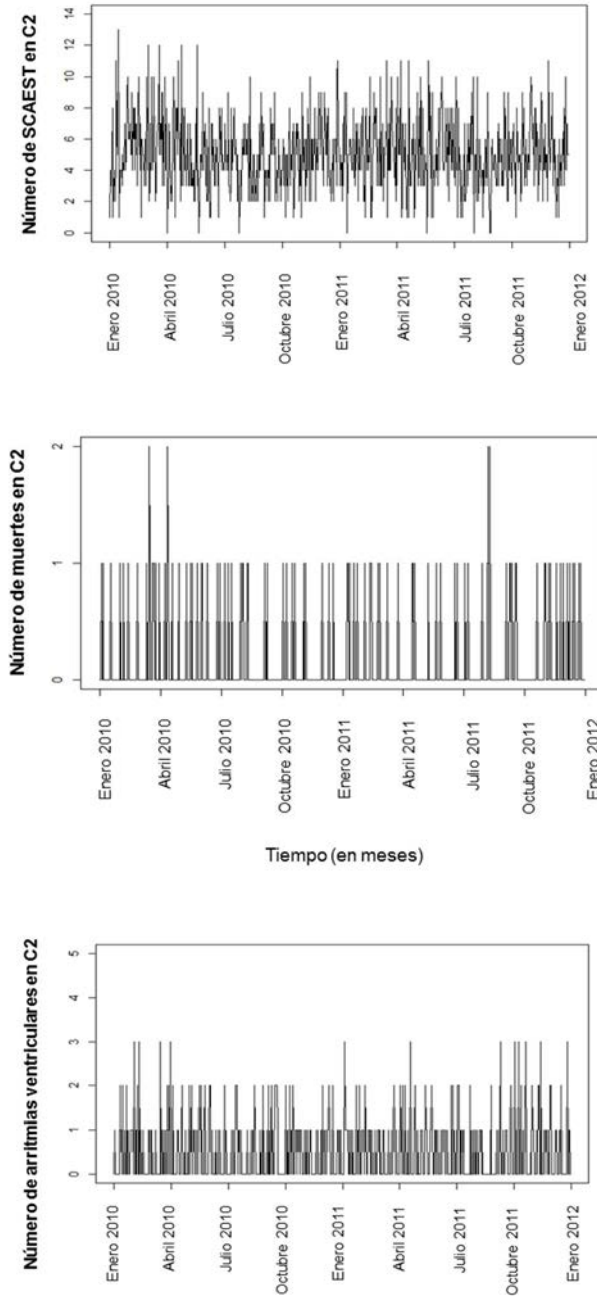


Figura 8 B: Series temporales del número de SCAEST, muertes y arritmias ventriculares en la cohorte 2. Como es de esperar por la definición de la C2, no encontramos grandes cambios en la distribución de las variables resultado respecto la C1. Las AV son más marcadas en meses fríos tal y como se muestra en esta representación gráfica.

Series temporales de la cohorte 3

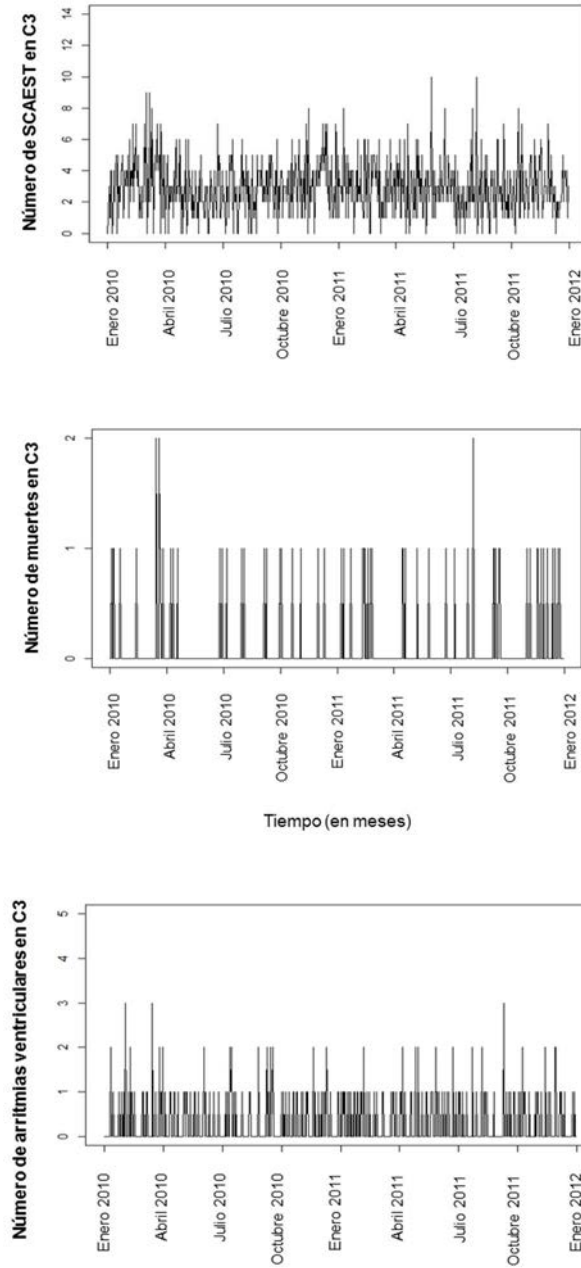


Figura 8 C: Series temporales del número de SCAEST, muertes y arritmias ventriculares en la cohorte 2. Se mantiene cierta periodicidad en la distribución diaria de SCAEST.

Durante los 2 años de estudio hubo en la *Regió Sanitària de Barcelona* 6.87 ± 2.77 SCAEST de media por día, con un máximo de 17 SCAEST y 2 muertes dentro de las primeras 24h en un día. Mediante la representación gráfica adecuada se observó la distribución de las variables de estudio, observándose que el número de SCAEST diarios seguía una distribución simétrica y el número de muertes y AV seguían una distribución asimétrica para las 3 cohortes. A continuación se muestra un ejemplo de distribución simétrica y asimétrica en la figura 9 A y B:

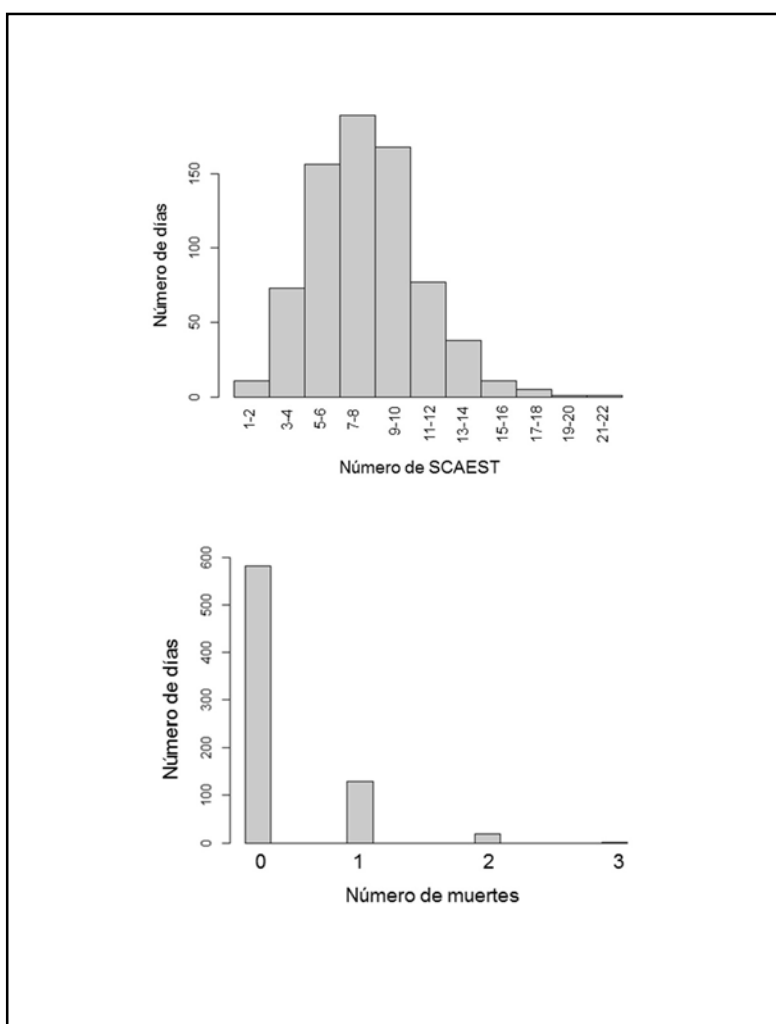


Figura 9 A: representación de diagrama de barras de la distribución de número de SCAEST en la cohorte 1, observándose que se trata de una distribución simétrica. **B:** Diagrama de barras de la distribución muertes diarias en la cohorte 1, siendo totalmente una distribución asimétrica.

En la Cohorte 1, la media y la DE de números de SCAEST por día fue de 6.87 ± 2.77 , la mediana y rango intercuartílico de muertes diarias fue de 0, y el de AV de 0 y 1 respectivamente.

En la tabla 6 se muestra detallado los datos descriptivos para cada cohorte.

	N (días)	Media	DE	Min.	Percentil					Max.
					10	25	50	75	90	
Número de SCAEST diarios										
Cohorte C1	730	6.87	2.77	0	3	5	7	9	10	17
Cohorte C2	730	5.05	2.35	0	2	3	5	7	8	13
Cohorte C3	730	2.96	1.75	0	1	2	3	4	5	10
Número de muertes diarias										
Cohorte C1	730	0.21	0.44	0	0	0	0	0	1	2
Cohorte C2	730	0.14	0.36	0	0	0	0	0	1	2
Cohorte C3	730	0.09	0.30	0	0	0	0	0	0	2
Número de arritmias ventriculares diarias										
Cohorte C1	730	0.68	0.86	0	0	0	0	1	2	5
Cohorte C2	730	0.49	0.72	0	0	0	0	1	1	2
Cohorte C3	730	0.29	0.55	0	0	0	0	1	1	3

Tabla 6: estadísticos de tendencia central y dispersión del número de SCAEST, muertes y arritmias ventriculares diarios. Por las distribuciones, el número de SCAEST debe interpretarse con la media y desviación estándar y el número de muertes y arritmias ventriculares con la mediana (percentil 50) y el rango intercuartílico.

DE: desviación estándar; Min: mínimo; Max: máximo; N: número de días.

6.1.2 Datos de los contaminantes

6.1.2.1. Estaciones de medida de contaminantes

A continuación se exponen los contaminantes medidos en las EMC distribuidas en el área geográfica de Barcelona ciudad, agrupadas según el método de medición, ya sea automática (tabla 7) o manual (tabla 8). Las estaciones automáticas realizan mediciones cada hora y las estaciones manuales realizan una medición cada 24h.

Año	Estación automática	SO2	NO	NO2	O3	CO
2010	Gràcia	x	x	x	x	x
2010	Ciudadella	x	x	x	x	x
2010	Vall Hebrón	x	x	x	x	x
2010	Poblenou	x	x	x	x	x
2010	Sants	x	x	x		x
2010	Girona	x	x	x	x	x
2010	Eixample					
2010	Palau Reial					
2011	Gràcia	x	x	x	x	x
2011	Ciudadella		x	x	x	
2011	Vall Hebrón	x	x	x	x	x
2011	Poblenou	x	x	x	x	x
2011	Sants	x	x	x		x
2011	Girona	x	x	x	x	x
2011	Eixample	x	x	x	x	x
2011	Palau Reial	x	x	x	x	x

Tabla 7: Contaminantes medidos en las EMC automáticas disponibles en los límites geográficos de Barcelona ciudad. Se han identificado en cada EMC si el contaminante estaba medido con el símbolo x.

Año	Estación manual	Benceno	Cadmio	Niquel	Plomo	PM10	PM2.5
2010	Gràcia	x	x	x	x	x	x
2010	IES Goya		x	x	x	x	x
2010	IES Verdaguera		x	x	x	x	
2010	Parc Vall Hebron	x	x	x	x	x	x
2010	Plaça Universitat		x	x	x	x	x
2010	Poblenou	x	x	x	x	x	x
2010	Sants		x	x	x	x	
2010	Zona Universitària		x	x	x	x	
2010	Eixample						
2010	Ciudadella	x					
2010	Port Vell					x	
2010	Torre Girona					x	x
2010	Palau Reial						
2011	Gràcia	x	x	x	x	x	x
2011	IES Goya		x	x	x	x	x
2011	IES Verdaguera		x	x	x	x	
2011	Parc Vall Hebron	x	x	x	x	x	x
2011	Plaça Universitat		x	x	x	x	x
2011	Poblenou	x	x	x	x	x	x
2011	Sants	x	x	x	x	x	
2011	Zona Universitària		x	x	x	x	
2011	Eixample	x	x	x	x	x	x
2011	Ciudadella	x					
2011	Port Vell					x	
2011	Torre Girona					x	x
2011	Palau Reial					x	x

Tabla 8: Contaminantes medidos en las EMC manuales disponibles en los límites geográficos de Barcelona ciudad. Se han identificado en cada EMC si el contaminante estaba medido con el símbolo x.

Para cada contaminante se obtuvo un valor de concentración representativo en las 24 h. En las EMC manuales, se utilizó la una única medición que se disponía, y en casos de EMC automáticas se calcularon las medias en 24h a partir de los

horarios. En la tabla 9 se muestra la media de los contaminantes en función de la EMC.

EMC	Benceno ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Cadmio (ng/m^3)	Niquel (ng/m^3)
Gràcia	2.4	0.426	4.275
Goya	N.D.	0.426	4.145
Verdaguer	N.D.	0.427	4.966
Vall Hebron	0.759	0.420	3.257
Plaça Universitat	N.D.	0.440	5.097
Poblenou	1.046	0.4428	4.622
Sants	0.930	0.435	4.412
Zona Universitària	N.D.	0.409	3.766
Eixample	2.695	0.442	4.935
Ciutadella	0.8908	N.D.	N.D.
Port Vell	N.D.	N.D.	N.D.
Girona	N.D.	N.D.	N.D.
Palau Reial	N.D.	N.D.	N.D.

EMC	Plomo (ng/m^3)	PM 10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	PM 2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	SO2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Gràcia	12.08	35.16	19.93	3.24
Goya	12.43	29.47	15.99	N.D.
Verdaguer	12.76	30.21	N.D.	N.D.
Vall Hebron	11.15	25.04	14.56	2.39
Plaça Universitat	13.76	35.55	21.91	N.D.
Poblenou	12.8	31.65	18.13	2.30
Sants	15.07	36.46	N.D.	2.19
Zona Universitària	12.08	27.74	N.D.	N.D.
Eixample	13.34	33.91	21.54	5.05
Ciutadella	N.D.	N.D.	N.D.	3.18
Port Vell	N.D.	28.69	N.D.	N.D.
Girona	N.D.	24.85	17.60	1.32
Palau Reial	N.D.	26.7	19.12	2.76

EMC	NO ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	NO2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	CO (mg/m^3)	O3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Gràcia	35.77	64.76	0.57	3.24
Goya	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Verdaguer	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Vall Hebron	7.71	35.02	0.36	2.39
Plaça Universitat	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Poblenou	19.62	44.22	0.35	2.30
Sants	12.74	40.71	0.34	2.19
Zona Universitària	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Eixample	42.61	65.47	0.69	5.05
Ciutadella	16.35	43.32	0.43	3.18
Port Vell	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Girona	9.22	34.3	0.34	1.32
Palau Reial	8.90	32.18	0.32	2.76

Tabla 9: Media diaria de la concentración de los contaminantes por cada EMC

Las EMC que no realizaron la medición se indica con N.D.

EMC: estación de medición de contaminación; N.D: no disponible; μg : microgramos m^3 :metro cúbico.

Al realizar el estudio de serie temporal de cada contaminante mediante los valores diarios, se observó que habían días en que no se había realizado la

medición concreta de algún contaminante, tal y como se había supuesto en métodos. En la tabla 10 se resumen el número de días en que no se había hecho medición de los contaminantes durante el periodo de 2 años.

EMC	N Benceno	N Cadmio	N Niquel	
Gràcia	263	232	232	
Goya	N.D.	559	559	
Verdaguer	N.D.	185	185	
Vall Hebron	85	136	136	
Plaça Universitat	N.D.	302	302	
Poblenou	282	149	149	
Sants	653	282	282	
Zona Universitària	N.D.	319	319	
Eixample	457	435	435	
Ciutadella	292	N.D.	N.D.	
Port Vell	N.D.	N.D.	N.D.	
Girona	N.D.	N.D.	N.D.	
Palau Reial	N.D.	N.D.	N.D.	

EMC	N Plomo	N PM 10	N PM 2.5	N SO2
Gràcia	232	230	128	7
Goya	559	561	129	N.D.
Verdaguer	185	174	N.D.	N.D.
Vall Hebron	136	124	136	35
Plaça Universitat	302	300	132	N.D.
Poblenou	149	149	283	360
Sants	282	280	N.D.	365
Zona Universitària	319	317	N.D.	N.D.
Eixample	435	436	436	388
Ciutadella	N.D.	N.D.	N.D.	374
Port Vell	N.D.	160	N.D.	N.D.
Girona	N.D.	350	350	435
Palau Reial	N.D.	446	446	456

EMC	N NO	N NO2	N CO	N O3
Gràcia	1	1	0	7
Goya	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Verdaguer	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Vall Hebron	1	23	2	35
Plaça Universitat	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Poblenou	35	35	358	360
Sants	9	9	363	365
Zona Universitària	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Eixample	423	423	386	388
Ciutadella	7	15	388	374
Port Vell	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Girona	449	449	546	435
Palau Reial	445	445	450	456

Tabla 10: Se muestra el número de días sin medición para cada contaminante en relación a cada EMC. N.D: no disponible. N: número de días con falta de medición por cada contaminante especificado.

6.1.2.2. Selección de estación e imputación

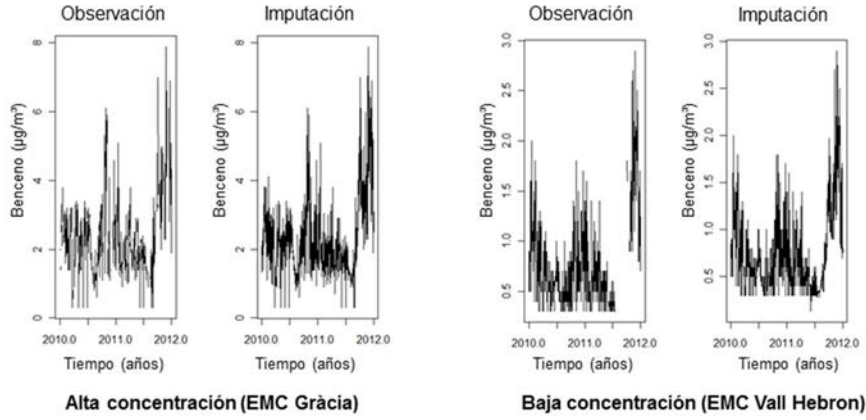
Con los datos obtenidos hasta ahora, realizamos la distribución gráfica de la serie temporal para cada contaminante observado

Para cada contaminante se selecciona una EMC representativa de medidas elevadas y otro representativo de medidas bajas con el criterio visual de la distribución de la serie temporal y teniendo en consideración el número de valores perdidos en cada EMC.

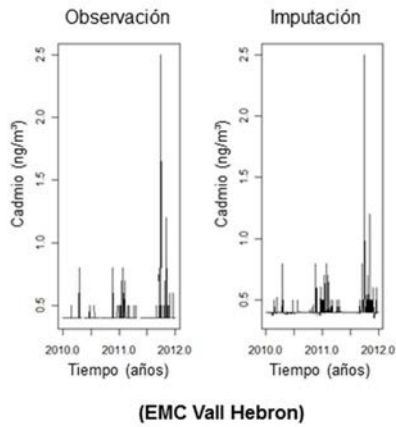
Para rellenar los datos perdidos se utiliza la información de los otros observatorios mediante el algoritmo EM. Con ello se obtiene una serie temporal imputada con una distribución para altas concentraciones y otra distribución para bajas concentraciones en cada contaminante, excepto el cadmio, en que no se observó la dicotomía de valores altos y bajos.

A continuación, en la figura 10 se muestra para cada contaminante su distribución de serie temporal observada e imputada, tanto para el modelo de concentraciones bajas como altas. Obsérvese que efectivamente para cada contaminante el patrón es diferenciado en concentraciones bajas y altas, excepto para el cadmio, y que, en general, hay un predominio de picos de concentración de contaminantes en meses más fríos.

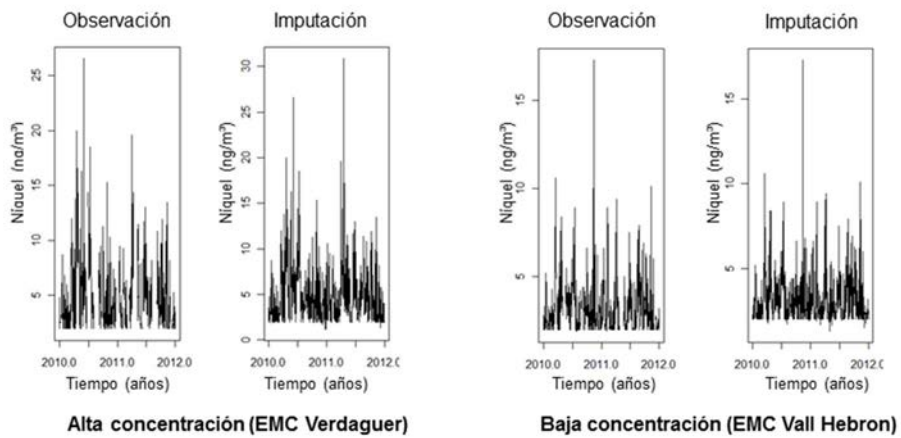
Benceno



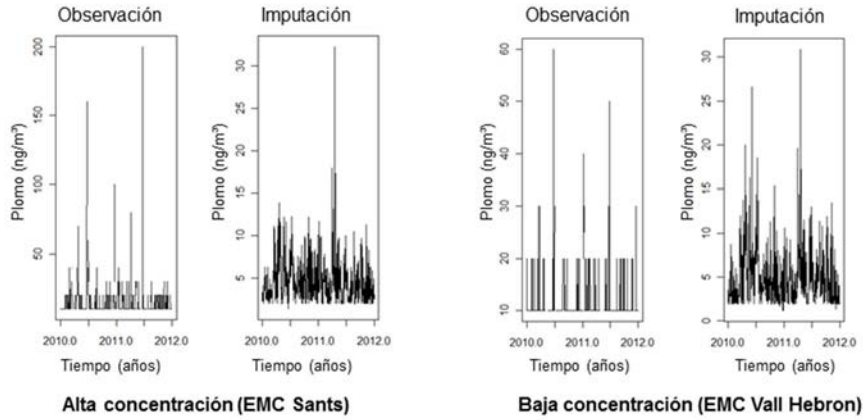
Cadmio



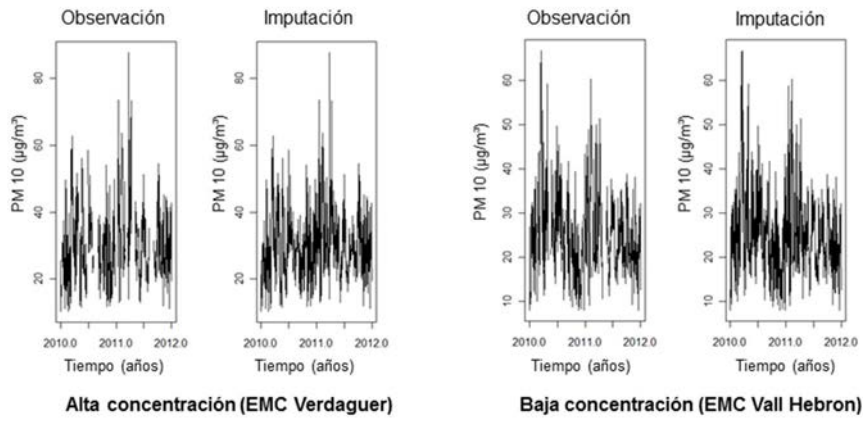
Níquel



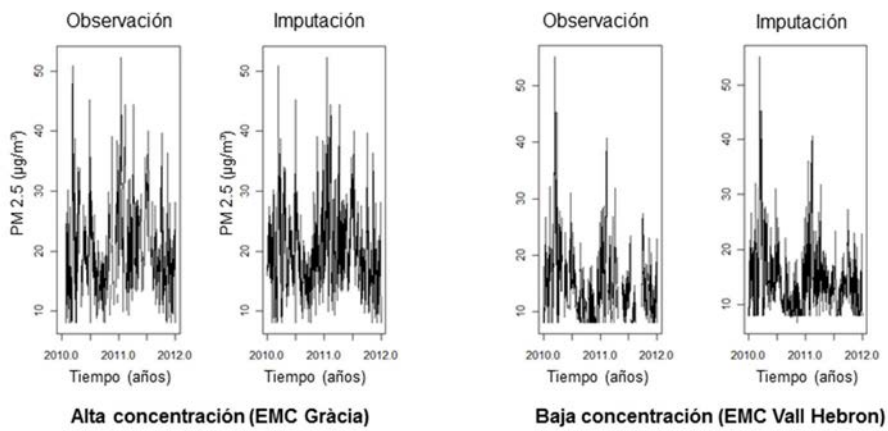
Plomo



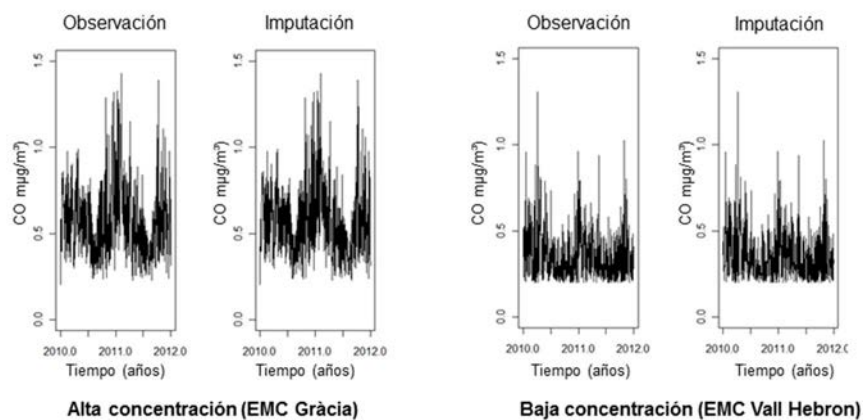
PM 10



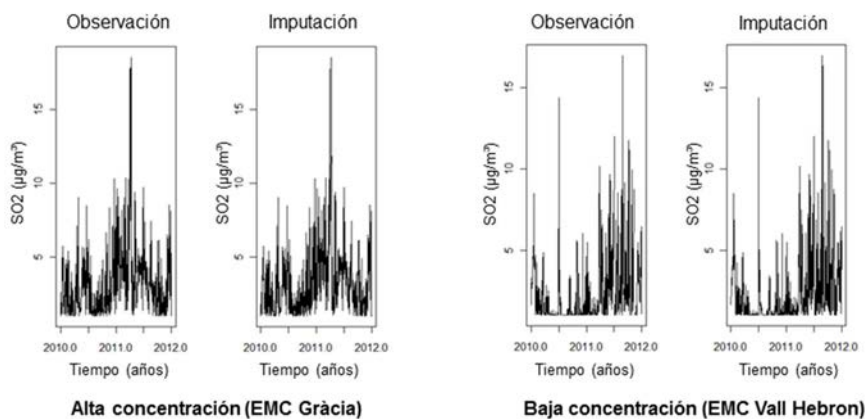
PM 2.5



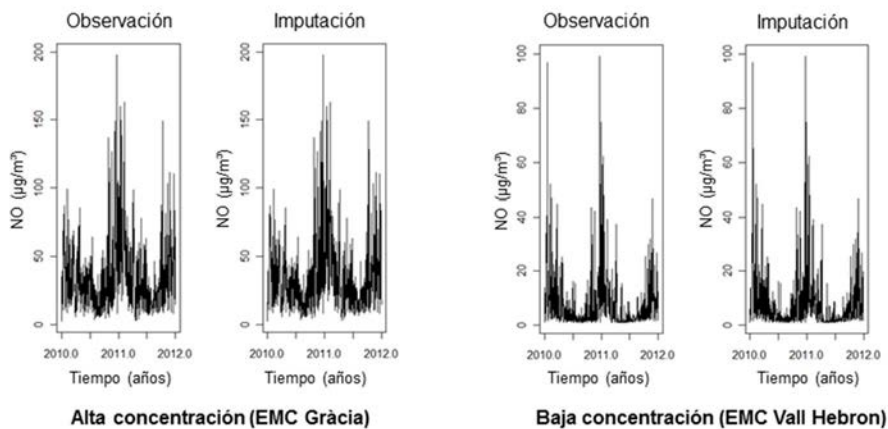
Monóxido de carbono (CO)



Dióxido de azufre (SO₂)



Monóxido de nitrógeno (NO)



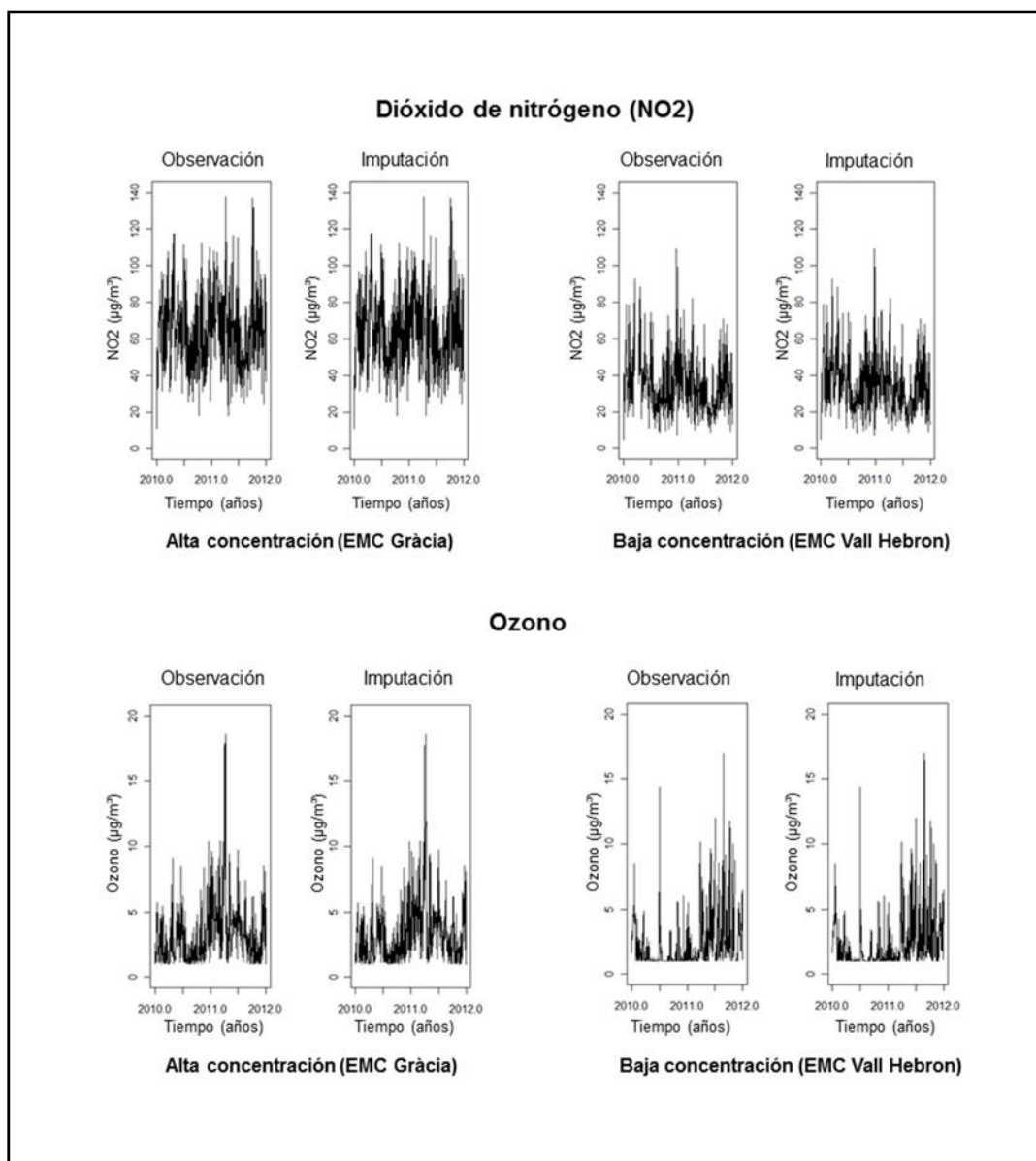
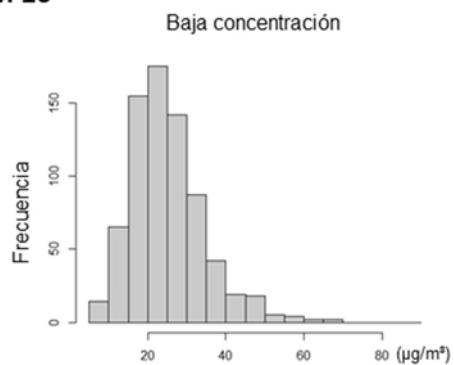
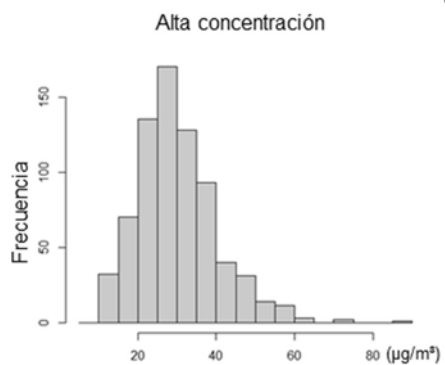


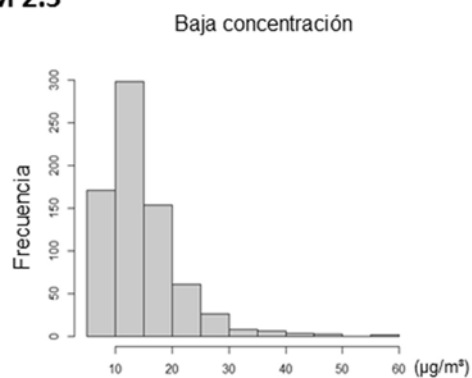
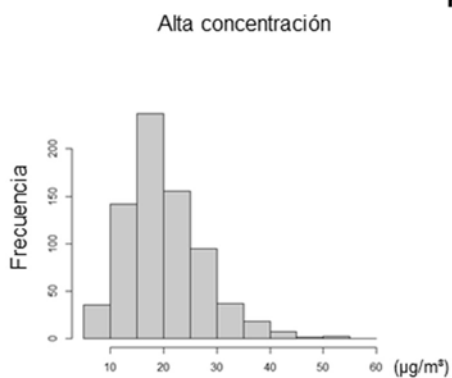
Figura 10: distribución de serie temporal observada e imputada para cada contaminante, tanto para el modelo de concentraciones bajas como altas.

A continuación, en la figura 11 se muestran los histogramas para evaluar la forma y dispersión de cada contaminante en función del modelo escogido en altas y bajas concentraciones. Obsérvese que determinados contaminantes, como el PM y el dióxido de nitrógeno, tienen una distribución más normalizada, a diferencia de la mayoría, que son bastante asimétricas.

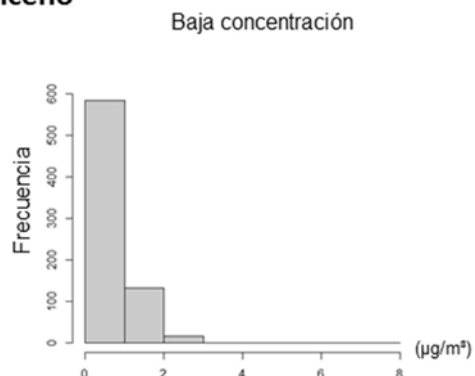
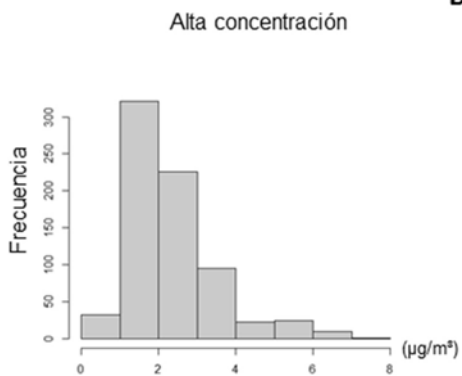
PM 10



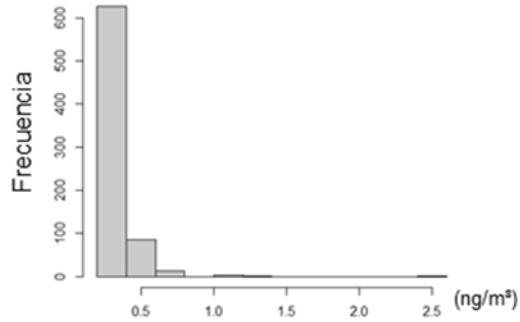
PM 2.5



Benceno

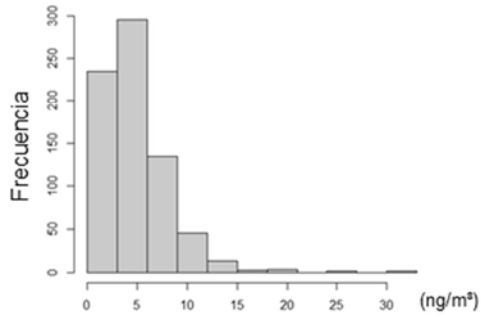


Cadmio

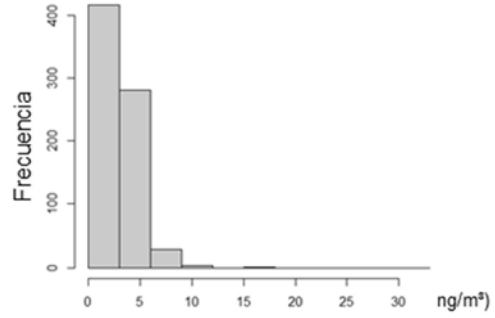


Níquel

Alta concentración

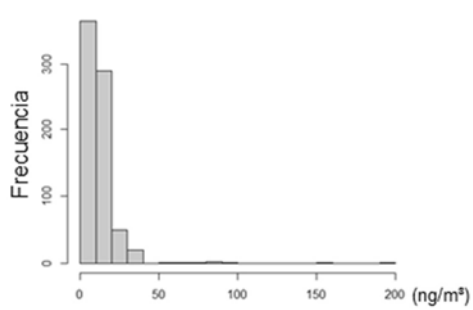


Baja concentración

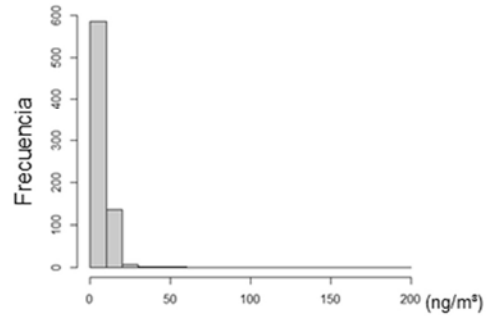


Plomo

Alta concentración

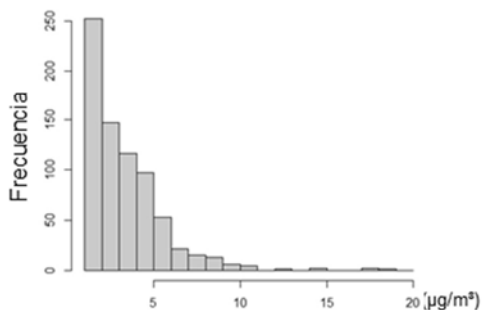


Baja concentración

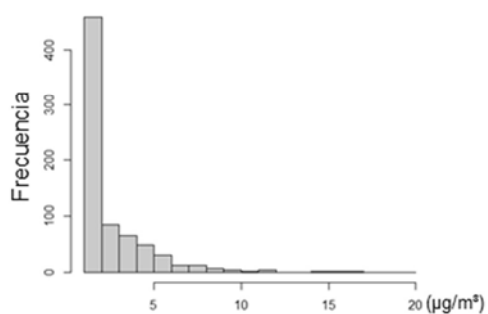


Dióxido de azufre

Alta concentración

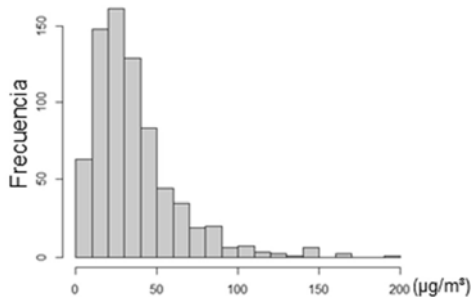


Baja concentración

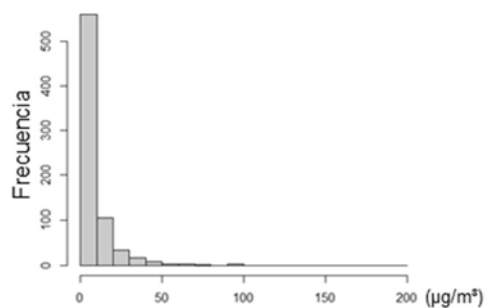


Monóxido de nitrógeno

Alta concentración

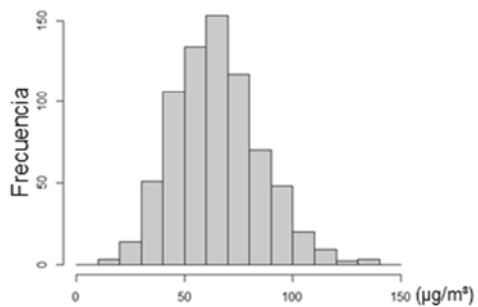


Baja concentración

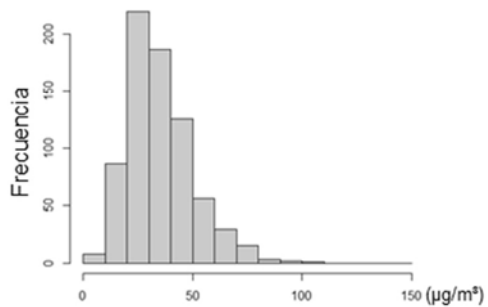


Dióxido de nitrógeno

Alta concentración



Baja concentración



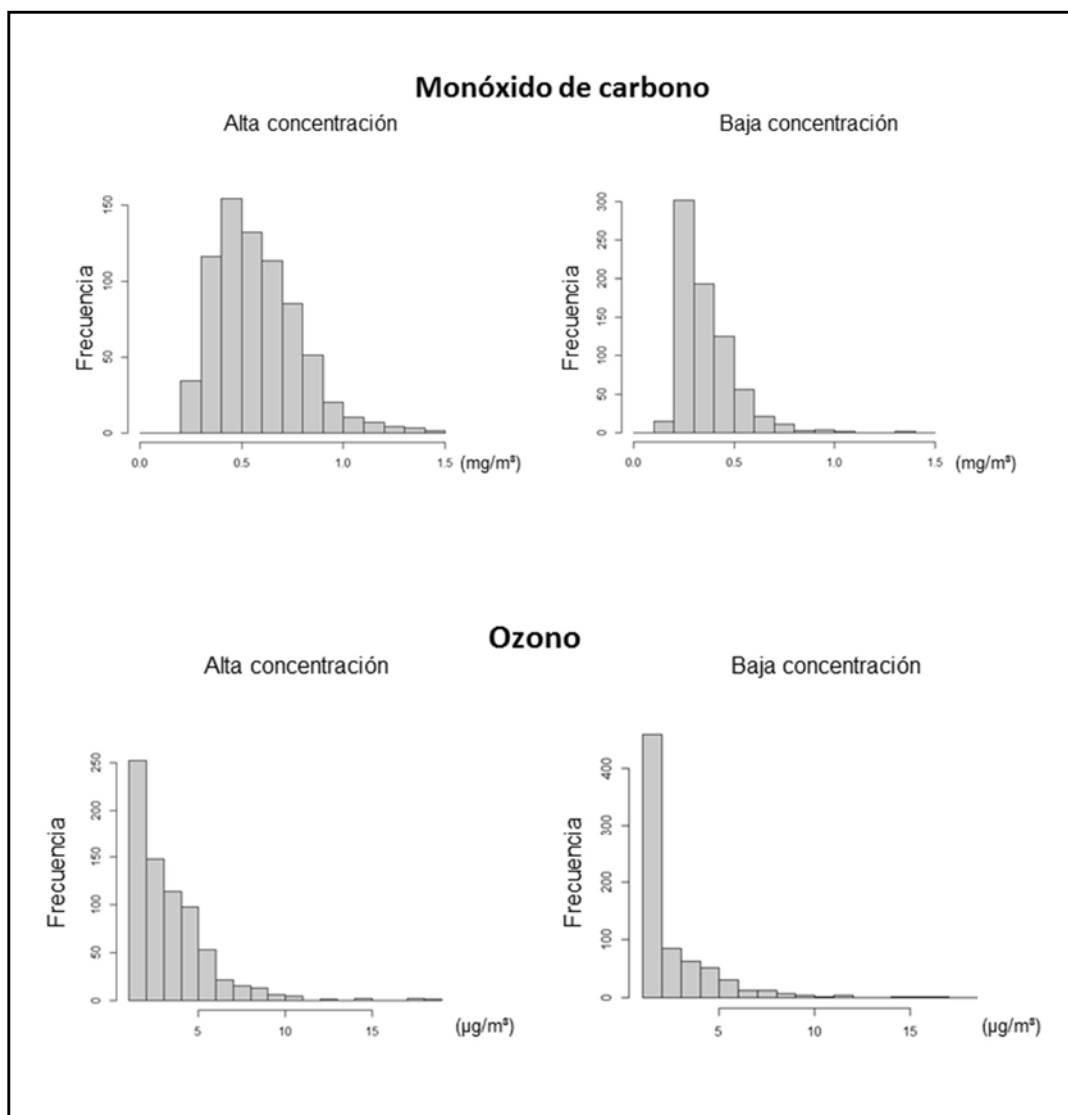


Figura 11: Representación gráfica mediante histogramas de cada contaminante en función del modelo escogido en altas y bajas concentraciones.

Con todo ello finalmente en la tabla 11 mostramos los valores de las concentraciones que utilizaremos en los análisis. PM 2.5, PM 10 y NO₂ están mejor representados con la media y la desviación estándar y el resto de contaminantes están mejor representados con el percentil 50 (mediana) y el rango intercuartílico.

Contaminante	EMC	días	Media	DE	Min.	Percentil					Max.	RI
						10	25	50	75	90		
PM 10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	B	730	25.02	9.45	8	14.8	18.7	23.6	29.9	37.3	66.9	11.2
	A	730	30.0	10.2	10.3	18.2	22.9	28.7	35.6	43.2	87.8	12.7
PM 2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	B	730	14.6	6.3	6.7	8.0	10.3	13.5	17.2	21.7	55.2	6.9
	A	730	20.1	7.1	8.0	12.3	15.2	19.1	24.1	29.4	52.4	8.9
Benceno ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	B	730	0.8	0.4	0.1	0.3	0.5	0.6	1.0	1.4	2.9	0.5
	A	730	2.3	1.2	0.3	1.2	1.5	2.1	2.8	3.7	7.9	1.3
Cadmio (ng/m^3)	U	730	0.42	0.11	0.35	0.40	0.40	0.40	0.40	0.41	2.50	0
Níquel (ng/m^3)	B	730	3.2	1.5	1.3	2.0	2.2	2.8	3.8	4.9	17.3	1.6
	A	730	4.9	3.1	1.2	2.0	2.7	4.1	6.3	8.7	30.9	3.6
Plomo (ng/m^3)	B	730	11.1	4.0	8.7	10.0	10.0	10.0	10.0	12.4	60.0	0
	A	730	15.0	12.4	7.7	10.0	10.0	10.1	18.2	21.5	200.0	18.2
SO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	B	730	2.4	2.1	1.0	1.0	1.0	1.5	3.1	5.0	17.0	2.1
	A	730	3.3	2.3	1.0	1.1	1.6	2.8	4.3	5.9	18.6	2.7
NO ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	B	730	7.7	10.5	1.0	1.2	1.9	3.7	9.3	18.1	99.4	7.4
	A	730	35.8	26.1	2.5	10.5	17.9	29.6	45.1	69.0	198.0	27.2
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	B	730	35.2	14.8	4.5	18.8	24.4	32.9	43.6	53.4	108.9	19.2
	A	730	64.8	19.8	10.9	41.4	50.4	64.0	77.0	92.1	137.7	26.6
CO (mg/m^3)	B	730	0.36	0.14	0.20	0.22	0.25	0.32	0.43	0.53	1.31	0.18
	A	730	0.57	0.20	0.21	0.34	0.42	0.55	0.70	0.84	1.43	0.28
Ozono ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	B	730	2.4	2.1	1.0	1.0	1.0	1.5	3.1	5.0	17.0	2.1
	A	730	3.3	2.3	1.0	1.1	1.6	2.8	4.3	5.9	18.6	2.7

Tabla 11: Estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión diarios por un periodo de 2 años de los contaminantes estudiados en relación a medidores de alta y baja concentración.
DE: desviación estándar; EMC: estación de medición de contaminación; Max: máximo; Min: mínimo;
RI: rango intercuartílico; μg : microgramos; m^3 : metro cúbico.

6.1.3. Datos meteorológicos

Las series temporales de las variables meteorológicas estudiadas en el observatorio de *Gràcia* se muestran a continuación en la figura 12. Obsérvese que estas variables siguen un patrón temporal marcado. En estas series temporales no fue necesario aplicar métodos de imputación porque los datos horarios estaban disponibles cada día de los 2 años de estudio. Estas series temporales están construidas con la media de cada variable en 24 h.

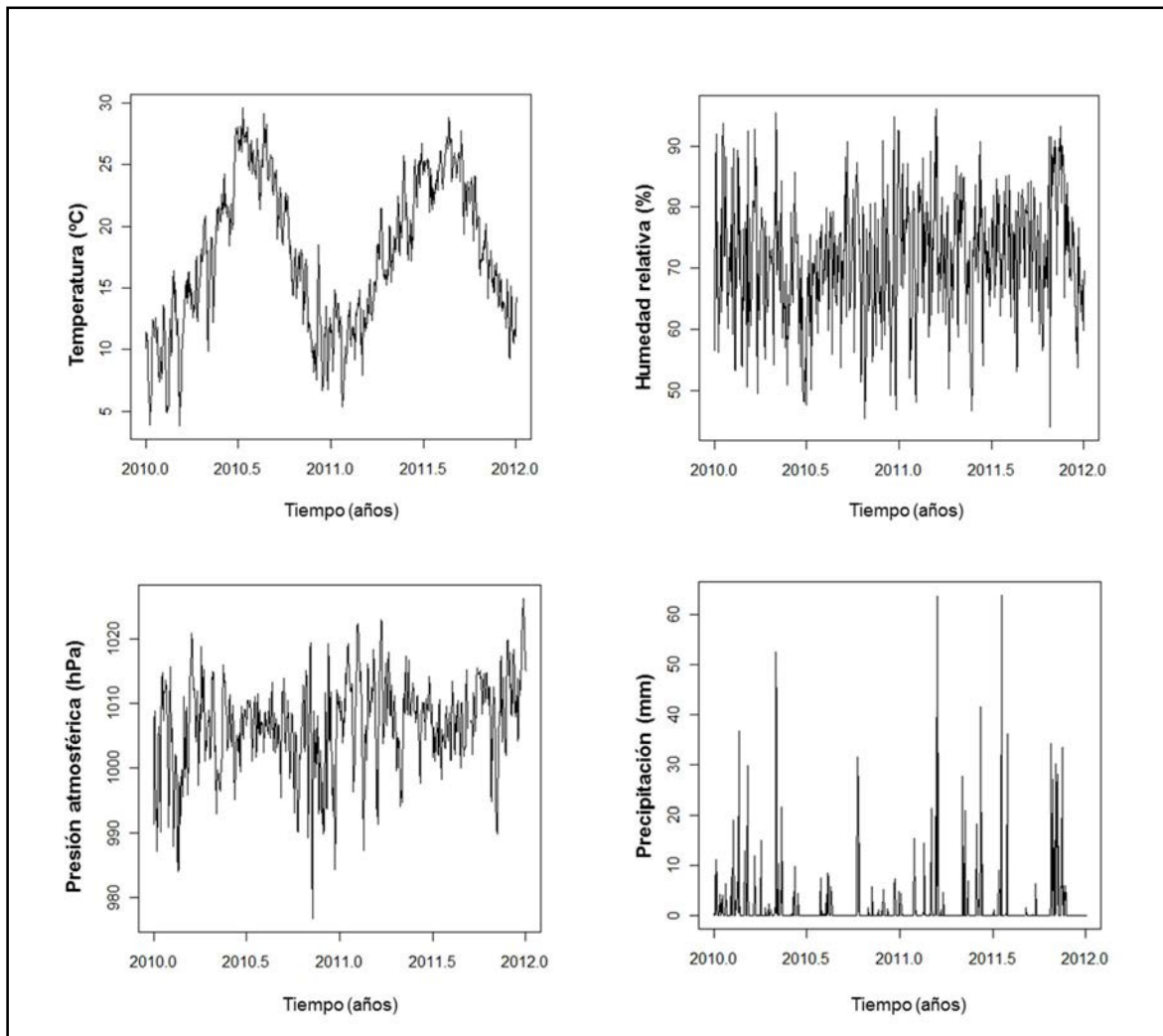


Figura 12: Series temporales de las variables meteorológicas consideradas en el estudio. hPa: hectopascal; mm: milímetros; °C: grados centígrados.

En la figura 13 se muestran las representaciones gráficas de las variables atmosféricas. Obsérvese que estas variables tienen comportamientos distintos, siendo la humedad relativa la más simétrica y la precipitación la más asimétrica.

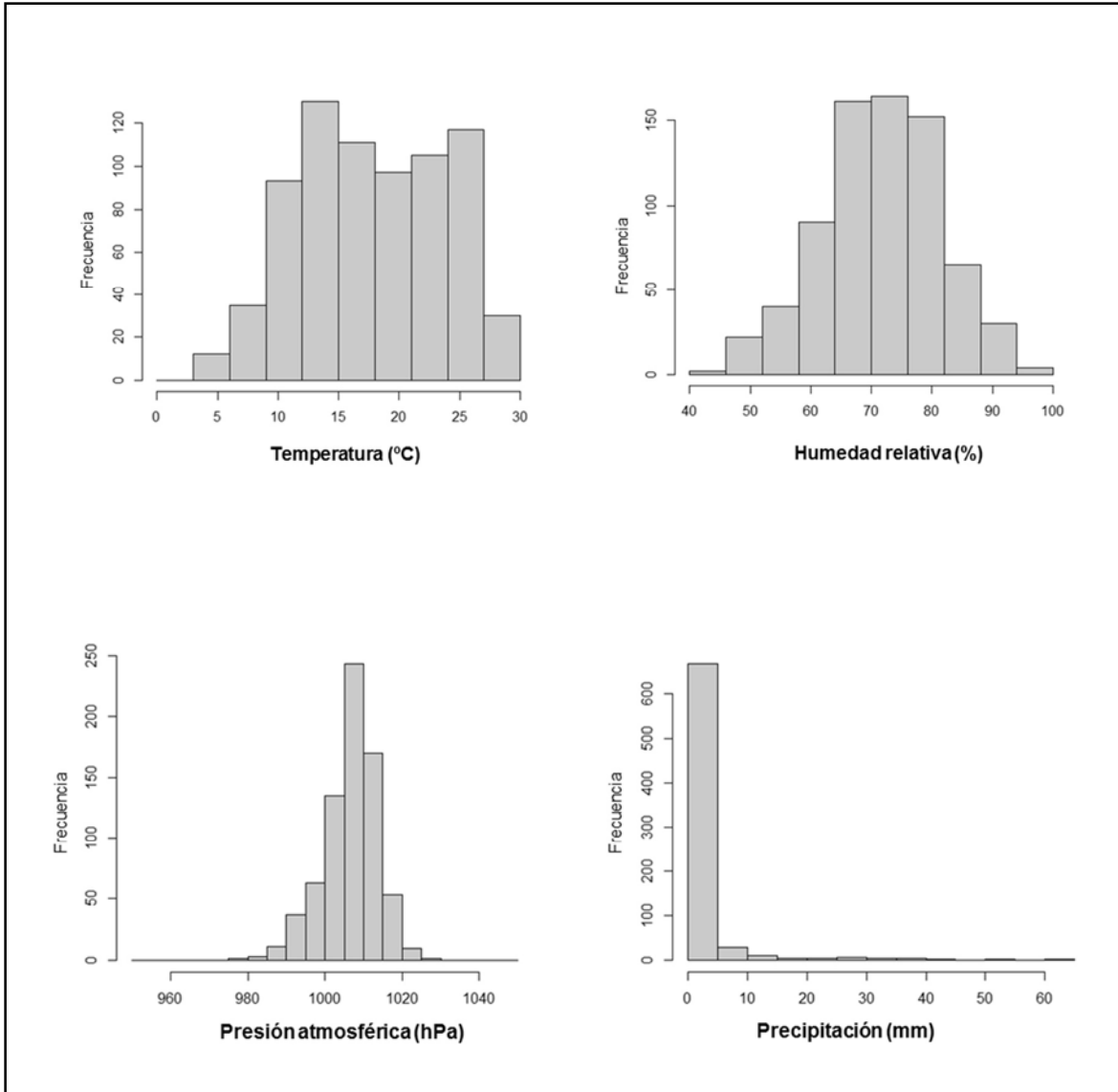


Figura 13: Histogramas de las distintas variables meteorológicas. hPA: hectopascal; mm: milímetros; °C: grados centígrados.

En la tabla 12 se muestran los distintas medidas de tendencia central y dispersión de las variables atmosféricas estudiadas. La media de la temperatura fue de 17.7 °C, la humedad relativa de 71.7% y la presión atmosférica de 1007 hPa en los 2 años estudiados. La mediana de la precipitación fue de 0 mm.

	N (días)	Media	DE	Min.	Percentil					Max.	RI
					10	25	50	75	90		
Temperatura (°C)	730	17.7	5.9	3.8	10.3	12.9	17.4	23.0	25.6	29.6	10.1
Humedad relativa (%)	730	71.7	9.8	43.9	58.9	65.4	71.6	78.5	83.9	96.1	13.1
Presión atmosférica (hPa)	730	1007	7.0	977	997	1002	1007	1011	1015	1026	9
Precipitaciones (mm)	730	1.8	6.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.8	64.0	0

Tabla 12: medidas de tendencia central y dispersión de las variables meteorológicas. DE: desviación estándar; hPA: hectopascal; Max: máximo; Min: mínimo; mm: milímetros; RI: rango intercuartílico; °C: grados centígrados.

6.2. Efecto de los contaminantes

6.2.1. Análisis exploratorio de datos.

A continuación en la figuras 14, 15 y 16 se muestran los diagramas de dispersión entre los contaminantes estudiados y las variables resultado de SCAEST, mortalidad y AV respectivamente en la cohorte 1.

En el eje de las abscisas se muestra la variable independiente (el contaminante estudiado). La variable medida o dependiente se representa a lo largo del eje de las ordenadas. Se observan que muchas de las relaciones no son lineales entre las variables, observando correlaciones positivas, negativas y no correlaciones. La asociaciones más evidentes fueron entre los niveles de plomo y la incidencia de SCAEST y su mortalidad asociada.

Figura 14

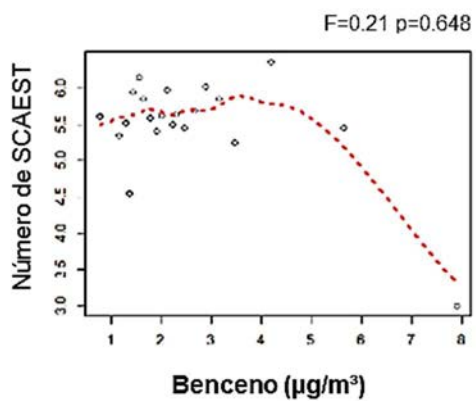
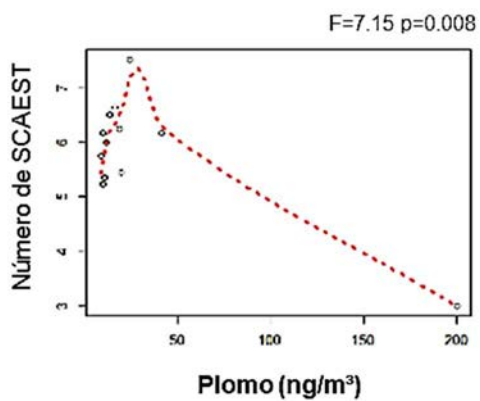
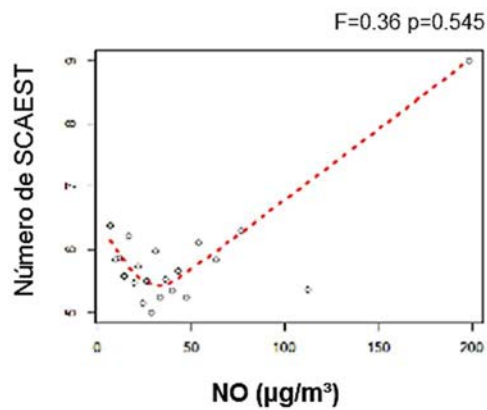
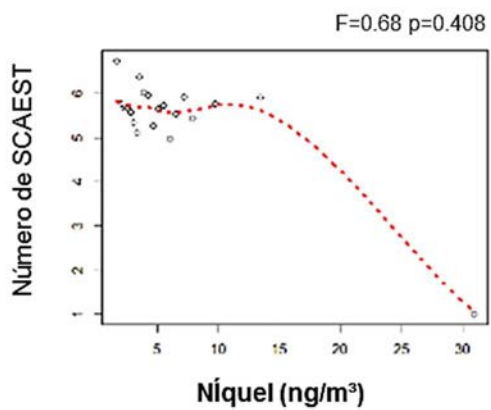
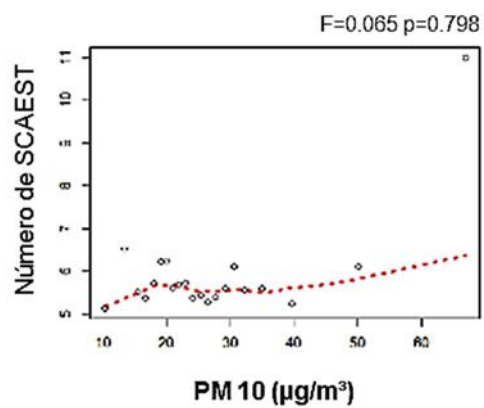
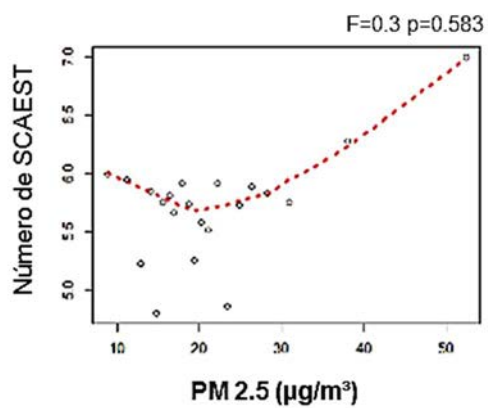


Figura 14

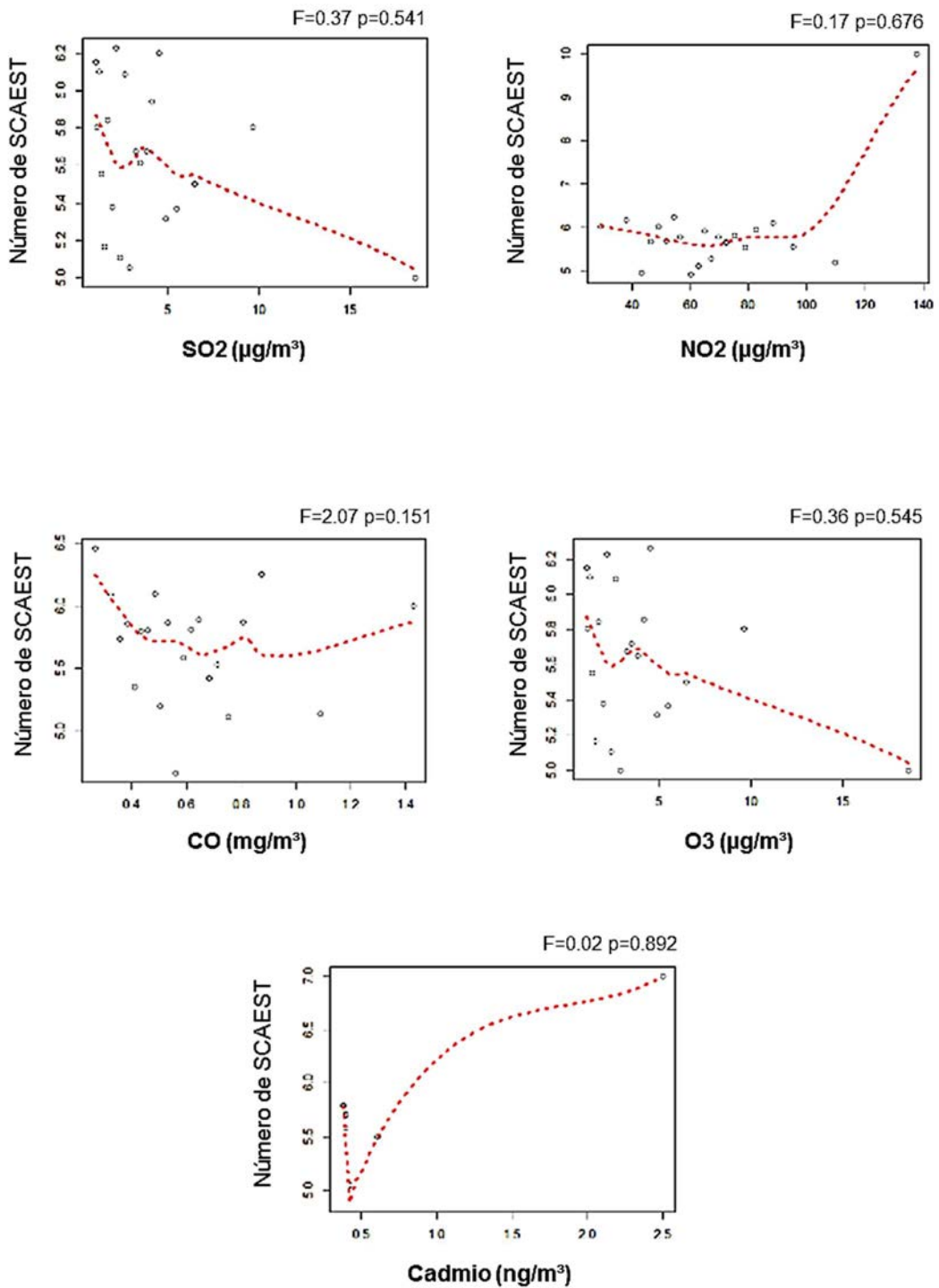


Figura 14: Diagramas de dispersión entre el número diario de SCAEST en la cohorte 1 y cada contaminante estudiado.

F: F de la regresión lineal; mg: miligramos; ng: nanogramos; μg : microgramos.

Figura 15

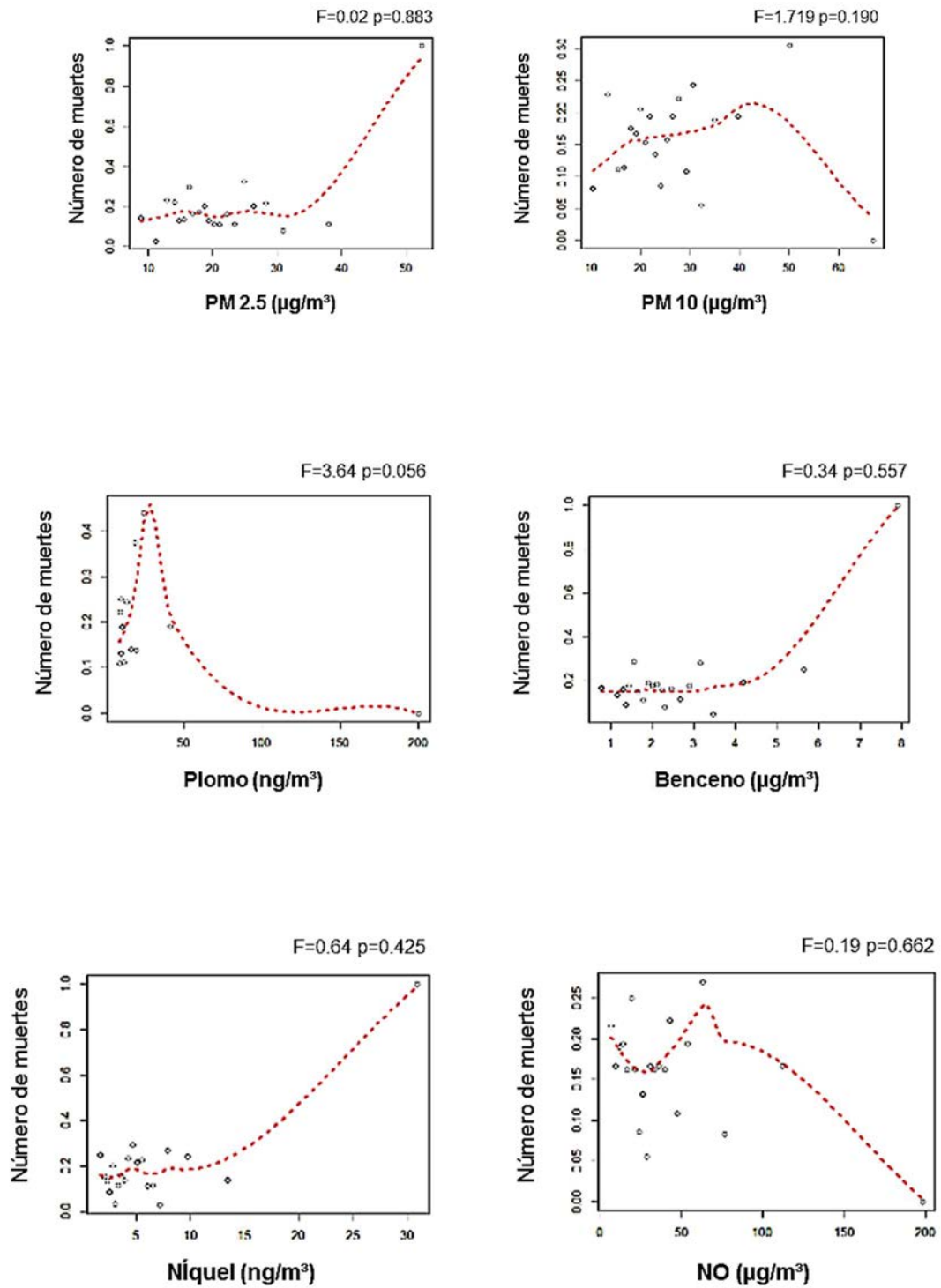


Figura 15

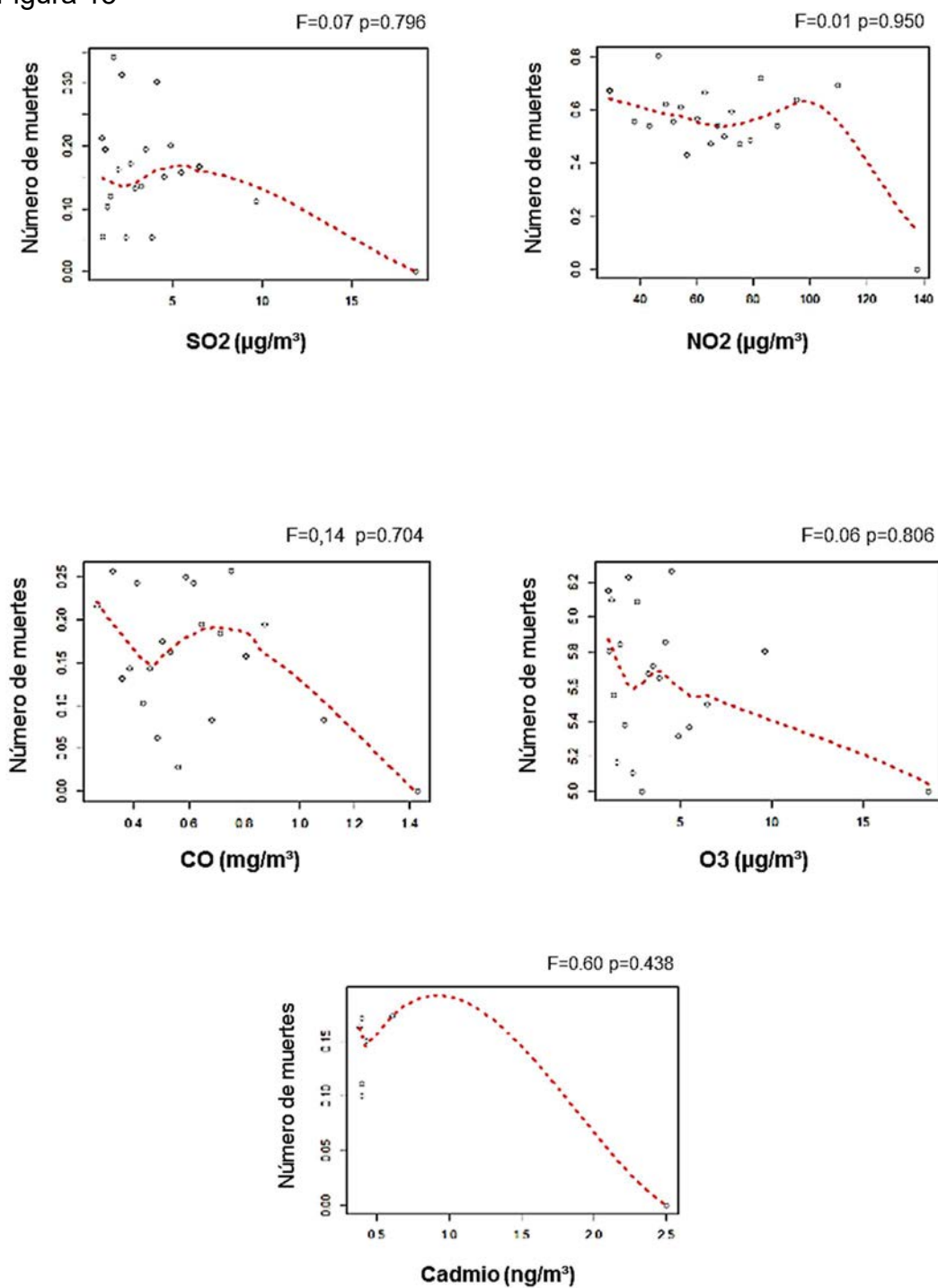


Figura 15: Diagramas de dispersión entre el número diario de muertes en las primeras 24 h del SCAEST en la cohorte 1 y cada contaminante estudiado.

F: F de la regresión lineal; mg: miligramos; ng: nanogramos; μg : microgramos.

Figura 16

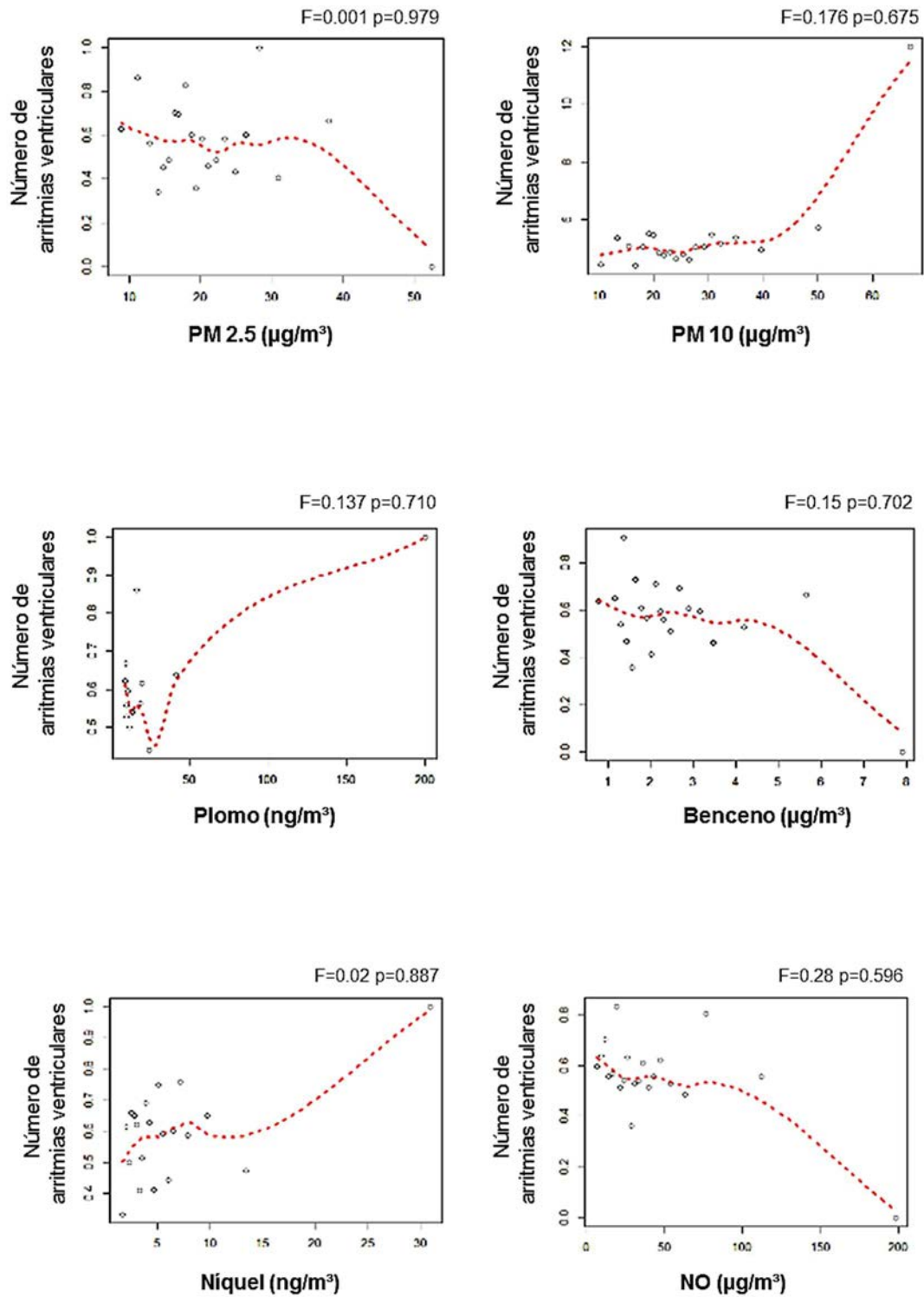


Figura 16

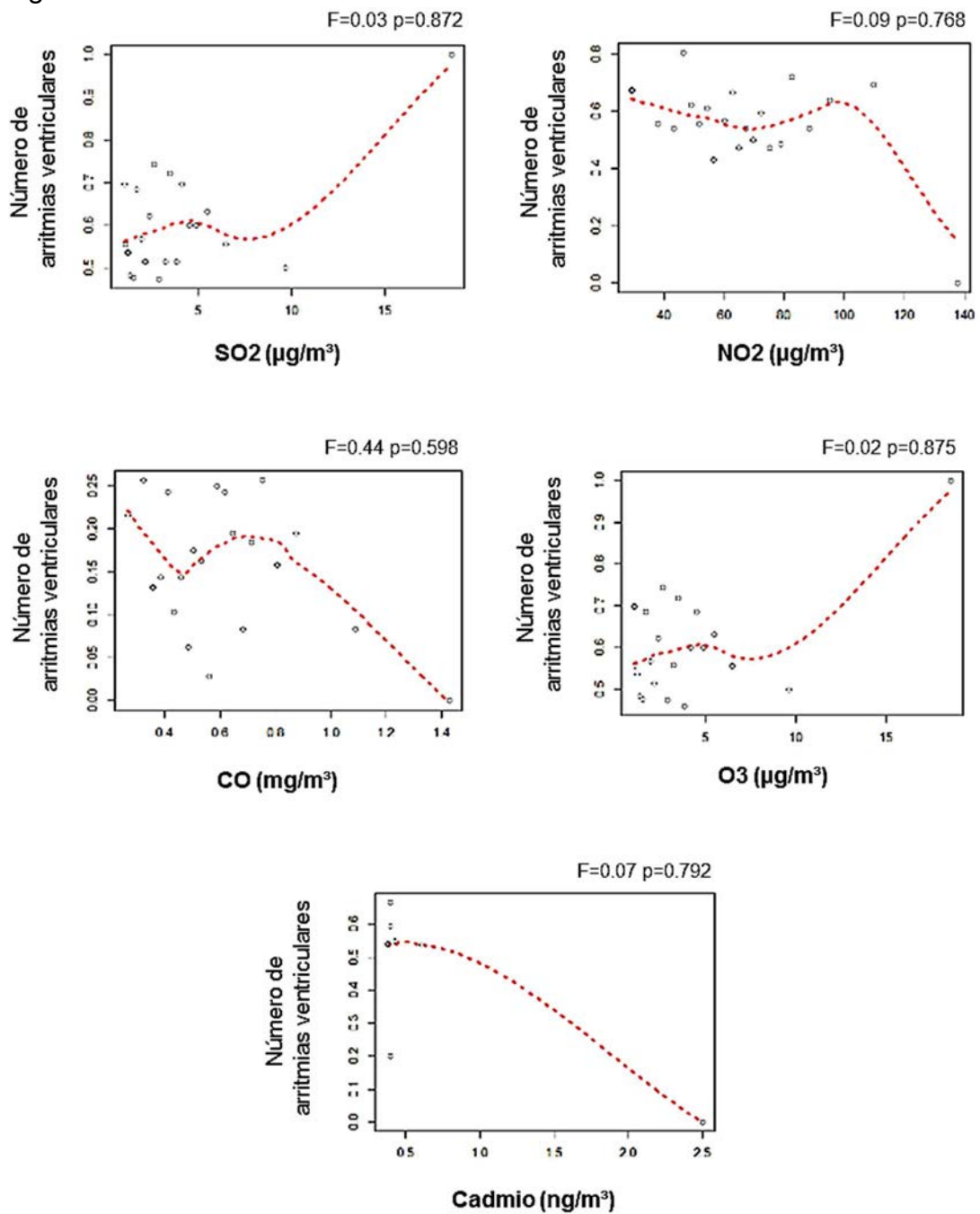


Figura 16: Diagramas de dispersión entre el número diario de arritmias ventriculares en las primeras 24 h del SCAEST en la cohorte 1 y cada contaminante estudiado.

F: F de la regresión lineal; mg: miligramos; ng: nanogramos; μg : microgramos

Para ver el efecto de la restricción temporal también se hicieron regresiones de las correlaciones en la C2, mostradas en la tabla 13.

Contaminante	Variable resultado	Coefficiente de la regresión	Significación
PM 2.5	N SCAEST	F=4.82	p=0.028
	N Mortalidad	F=0.191	p=0.662
	N Arritmias ventriculares	F=0.148	p=0.700
PM 10	N SCAEST	F=2.68	p=0.102
	N Mortalidad	F=3.76	p=0.053
	N Arritmias ventriculares	F=1.67	p=0.197
Plomo	N SCAEST	F=6.46	p=0.011
	N Mortalidad	F=0.01	p=0.943
	N Arritmias ventriculares	F=0.15	p=0.699
Benceno	N SCAEST	F=4.63	p=0.031
	N Mortalidad	F=0.72	p=0.390
	N Arritmias ventriculares	F=1.04	p=0.308

Contaminante	Variable resultado	Coefficiente de la regresión	Significación
NO2	N SCAEST	F=12.7	p<0.001
	N Mortalidad	F=1.19	p=0.275
	N Arritmias ventriculares	F=1.01	p=0.314
CO	N SCAEST	F=15.6	p<0.001
	N Mortalidad	F=1.51	p=0.219
	N Arritmias ventriculares	F=2.16	p=0.142
O3	N SCAEST	F=2.42	p=0.120
	N Mortalidad	F=0.878	p=0.349
	N Arritmias ventriculares	F=0.01	p=0.931
	N SCAEST		
	N Mortalidad		
	N Arritmias ventriculares		

Contaminante	Variable resultado	Coefficiente de la regresión	Significación
Níquel	N SCAEST	F=0.15	p=0.699
	N Mortalidad	F=2.65	p=0.104
	N Arritmias ventriculares	F=0.02	p=0.963
NO	N SCAEST	F=16.5	p<0.001
	N Mortalidad	F=1.31	p=0.252
	N Arritmias ventriculares	F=1.01	p=0.314
SO2	N SCAEST	F=2.41	p=0.121
	N Mortalidad	F=0.91	p=0.341
	N Arritmias ventriculares	F=0.01	p=0.913
Cadmio	N SCAEST	F=0.96	p=0.326
	N Mortalidad	F=0.01	p=0.945
	N Arritmias ventriculares	F=0.11	p=0.736

Tabla 13: Estudio mediante regresión de la asociación entre cada contaminante y las variables resultado en la cohorte 2.

N: número de la variable resultado por día; F: F de la regresión.

6.2.2. Correlaciones entre contaminantes

PM_{2,5} y PM₁₀ fueron altamente correlacionados, mientras que níquel, SO₂, NO, NO₂, CO y O₃ sólo se correlacionaron moderadamente con PM_{2,5} y PM₁₀ (tabla 14).

	PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	PM 2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Benceno ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Cadmio (ng/m^3)	Níquel (ng/m^3)	Plomo (ng/m^3)	SO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	NO ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	CO (mg/m^3)
PM 2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.677**									
Benceno ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.180**	0.123**								
Cadmio (ng/m^3)	0.148**	0.155**	0.118**							
Níquel (ng/m^3)	0.552**	0.402**	0.087*	0.024						
Plomo (ng/m^3)	0.314**	0.328**	0.077*	0.079*	0.221**					
SO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.416**	0.416**	0.152**	0.007	0.321**	0.215**				
NO ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.448**	0.467**	0.507**	0.086*	0.219**	0.174**	0.512**			
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.552**	0.524**	0.460**	0.104**	0.445**	0.197**	0.493**	0.765**		
CO (mg/m^3)	0.497**	0.507**	0.499**	0.089*	0.300**	0.158**	0.486**	0.914**	0.878**	
O ₃ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.417**	0.418**	0.153**	0.007	0.323**	0.215**	0.186**	0.514**	0.497**	0.489**

*: p-valor \leq 0.05 **: p-valor \leq 0.001

Tabla 14: Correlaciones entre contaminantes. Obsérvese las altas correlaciones entre CO-NO, CO-NO₂, NO-NO₂ y PM_{2.5}-PM₁₀.

6.2.3. Selección de modelos. Regresión de Poisson autorregresiva.

Se detalla a continuación los resultados del proceso de modelización en cuatro etapas para la Cohorte C1. Los mismos pasos se realizan para modelizar la cohorte C2 y C3, por lo que directamente se expondrán los resultados de estas 2 cohortes en el apartado **6.2.4. Modelo final**.

6.2.3.1 Modelización número de SCAEST

A continuación describimos el resultado al ajustar el modelo autorregresivo de Poisson en las tres primeras etapas. La cuarta etapa, que constituye el modelo final, se expone en el apartado **6.2.4. Modelo final**.

- Primera etapa: En la tabla 15 se muestra el modelo explicativo incorporando la tendencia y la temporalidad. Existe un efecto significativo en $\sin t$ y $\cos t$, por lo que existe estacionalidad, además de efecto en el día de la semana y en los meses.

Número de SCAEST	RR	IC95%	RA (%)	p
$\sin t$	1.025	0.982 – 1.070	2.44	0.262
$\cos t$	1.077	1.027 – 1.129	7.14	0.002
Lunes	1.018	0.933 – 1.110	1.81	0.679
Enero	0.876	0.774 – 0.988	-14.19	0.033

Tabla 15: Variables que afectan al modelo explicativo de estacionalidad y temporalidad.

Comprobamos que el modelo presenta un buen ajuste al observar la evolución temporal de los residuos de Pearson (figura 17). Los residuos presentan una estructura estacional, oscilando de forma aleatoria en torno al cero y con varianza constante, lo que traduce que los días en que hay 3 SCAEST de más o de menos se puede explicar por el azar.

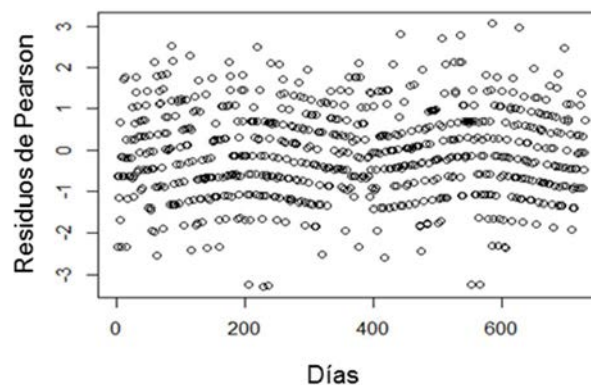


Figura 17: Gráfica de los residuos de Pearson para el número diario de SCAEST en el modelo definido en la primera etapa.

Además, y tal como pone de manifiesto la función de autocorrelación simple (figura 18) y parcial (figura 19) de los residuos de Pearson, no existe autocorrelación residual en la regresión de Poisson, una vez las variables han sido controlados adecuadamente, es decir la forma funcional y la dinámica o latencia de las relaciones es tenida en cuenta.

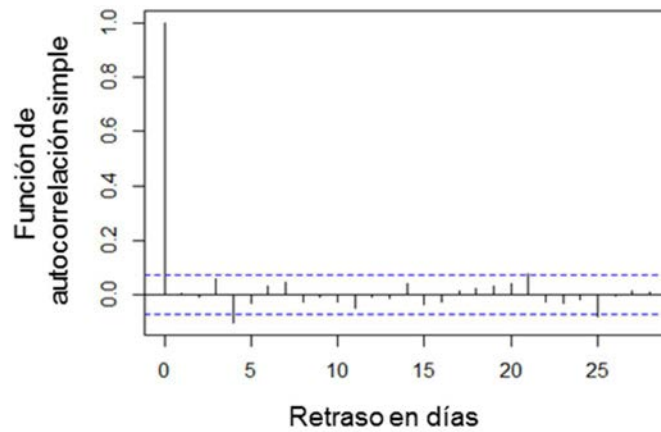


Figura 18: Gráfica de función de autocorrelación simple de los residuos de la serie temporal de SCAEST. En línea discontinua se muestran los intervalos de confianza al 95%. El eje de abscisas del gráfico indica el retraso en días en el que se calcula la autocorrelación; el eje de ordenadas indica el valor de la correlación. Nótese que en ningún día retrasado los residuos sobrepasan el intervalo de confianza, por lo que no existe autocorrelación, de manera que es un buen modelo explicativo.

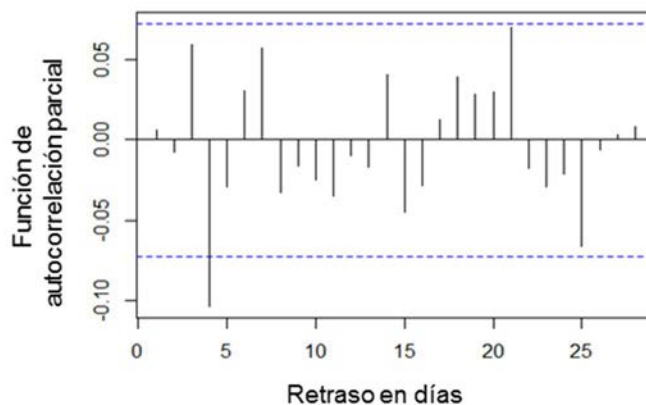


Figura 19: Gráfica de función de autocorrelación parcial de los residuos de la serie temporal número de SCAEST. Puede observarse que sólo existe una autocorrelación anecdótica en el día 4.

- Segunda etapa: Al añadir las variables atmosféricas al modelo previo se modifican los efectos, mostrándose en la tabla 16.

Número de SCAEST	RR (IC 95%)	RA (%)
Sinus t	1.08 (1.01 - 1.16)	7.48%
Cosinus t	1.04 (1.01 - 1.14)	3.71%
Lunes	1.14 (1.06 - 1.23)	12.52%
Enero	1.16 (1.03 - 1.30)	13.44%
Presión atmosférica	0.98 (0.97 - 0.99)	-1.48%
Temperatura	0.38 (0.17 - 0.86)	-159.83%
Presión * Temperatura	1.001 (1.000 - 1.002)	0.10%

Tabla 16: variables que afectan el número de SCAEST por día teniendo en cuenta tendencia, temporalidad y variables atmosféricas.
 IC: intervalo de confianza; RA%: proporción de riesgo atribuible;
 RR: riesgo relativo; *: interacción.

- Tercera etapa: Se incorporan una a una todas las variables de cada contaminante , es decir, 14 por contaminante (el día de la exposición, los 5 lags y la media de todos los días, tanto para concentraciones altas como bajas), eligiendo los efectos que alcanzan la significación estadística. A modo de ejemplo, mostramos el modelo de PM2.5 medio alto (tabla 17).

Número de SCAEST	RR (IC95%)	RA (%)
Sinus t	1.05 (0.99 - 1.10)	4.58%
Cosinus t	1.10 (0.99 - 1.11)	8.89%
Lunes	1.14 (1.06 - 1.23)	12.53%
Enero	0.86 (0.77 - 0.95)	-15.99%
Presión atmosférica	0.98 (0.97 - 0.99)	-1.34%
Temperatura	0.42 (0.19 - 0.93)	-137.89%
PM2.5 alta concentración	1.004 (1.000 - 1.008)	0.44%
Presión atmosférica * temperatura	1.001 (1.000 - 1.001)	0.09%

Tabla 17: Variables que influyen en la tercera etapa del modelo explicativo del número diario de SCAEST en el contaminante PM2.5 alta concentración.

6.2.3.2 Modelización número de muertes

En la tabla 18 se muestra el modelo explicativo tras desarrollar las 2 primeras etapas, tendencia, estacionalidad y variable meteorológicas.

Número de muertes por SCAEST	RR (IC95%)	RA (%)	p
sinus t	1.529 0.998 – 2.339	34.61	0.050
cosinus t	2.267 1.145 – 4.575	55.89	0.020
Temperatura media de los últimos 5 días	1.116 1.016 – 1.230	10.41	0.024

Tabla 18: variables que influyen en la segunda etapa de la modelización mediante autorregresión de Poisson para crear el modelo de número de muertes diarias por SCAEST.

En la figura 20 y 21 se muestran la función de autocorrelación simple y parcial respectivamente del número de muertes diarias por SCAEST en C1.

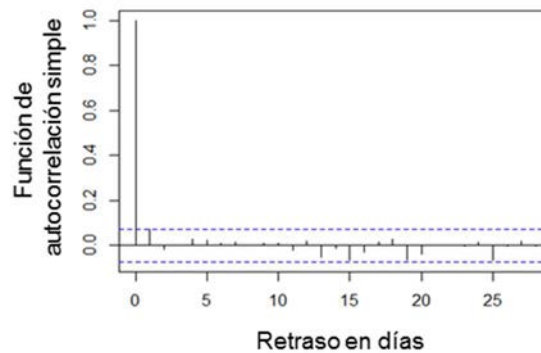


Figura 20: Gráfico de función de autocorrelación simple de la serie temporal Número de muertes diarias por SCAEST en C1. Nótese que no se observa correlación en los residuos de los días retrasados.

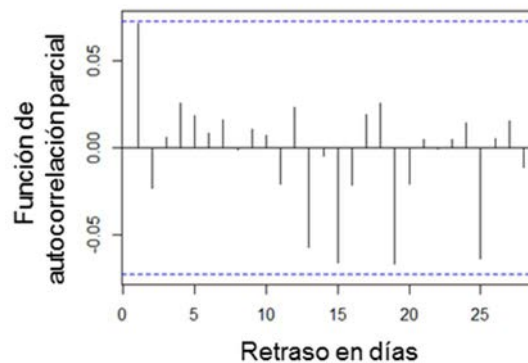


Figura 21: Gráfico de función de autocorrelación parcial. Obsérvese que ningún día de retraso llega a sobrepasar la línea discontinua, que indica el intervalo de confianza, por lo que se trata de un buen modelo.

Al realizar la tercera etapa e incorporar todos los contaminantes uno a uno, obtenemos el siguiente modelo (tabla 19):

Número de muertes por SCAEST	RR	(IC95%)	RA (%)	p
Sinus t	1.148	0.717 - 1.823	12.92	0.561
Cosinus t	1.687	0.840 - 3.440	40.73	0.146
Temperatura media de los últimos 5 días	1.080	0.981 - 1.192	7.39	0.122
PM2.5 media últimos 5 días	1.029	1.000 - 1.057	3.83	0.041
Plomo media últimos 5 días	1.067	0.999 - 1.132	6.28	0.041
Número de SCAEST	1.190	1.114 - 1.271	16	<0.001

Tabla 19: Modelo explicativo de regresión de Poisson autorregresiva para la mortalidad un a vez incorporados todos los contaminantes de forma individual. Ajustado por el plomo, PM 2.5 de forma individual presenta un RR de 1.029 en la mortalidad por SCAEST por cada incremento de 10 µg/m³.

6.2.3.3 Modelización número de arritmias ventriculares

En la tabla 20 se muestran las variables que constituyen el modelo de AV, una vez se han seguido los ajustes de estacionalidad y temporalidad, efectos de variables meteorológicas y comprobación por cada uno de los contaminantes.

Número de arritmias ventriculares	RR	(IC95%)	RA (%)	p
Presión atmosférica	1.016	1.002 – 1.031	1.61	0.026
PM2.5 alto (lag 3)	1.012	0.999 – 1.025	1.23	0.060
Número de SCAEST	1.165	1.125 – 1.206	1.42	<0.001

Tabla 20: Modelo explicativo de Regresión de Poisson autorregresiva para el número diario de AV. Independientemente del lag, PM2.5 se va repitiendo de forma constante en los distintos modelos.

En la figura 22 se muestra el gráfico de función de autocorrelación simple de los residuos del número de AV en las primeras 24h de un SCAEST e la C1.

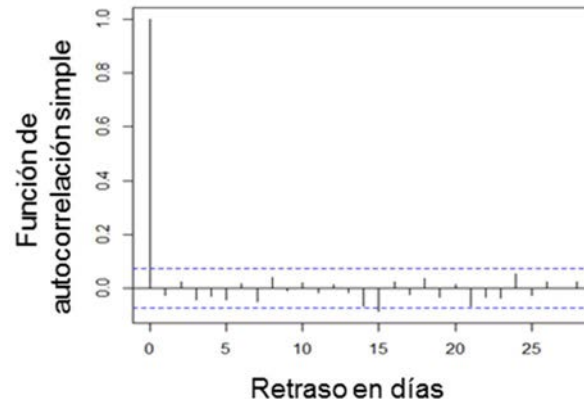


Figura 22: Gráfico de función de autocorrelación simple de la serie temporal número de AV por SCAEST en C1. Nótese que no se observa correlación con los días retrasados.

En la figura 23 se muestra el gráfico de función de autocorrelación parcial del número de AV .

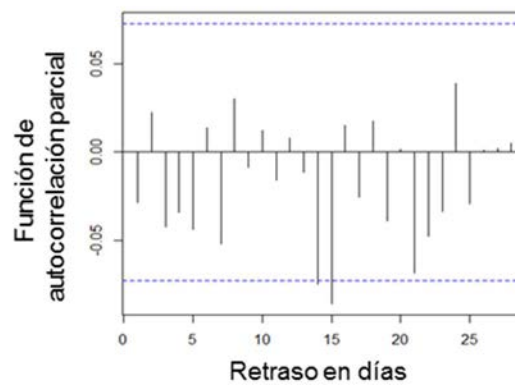


Figura 23: Gráfico de función de autocorrelación parcial de la serie temporal número de AV por SCAEST en C1. Nótese que no se observa correlación con los días retrasados (lag), excepto en el retraso 15 de forma anecdótica.

6.2.4. Modelo final

De los modelos obtenidos en la etapa anterior, se creó un modelo final incorporando todos los efectos estadísticamente significativos de las variables estudiadas. Este modelo, eligiendo los contaminantes que alcancen la significación estadística, será finalmente el que nos permita dar respuesta a nuestros objetivos.

PM 10, PM 2.5 y NO₂ fueron los principales contaminantes asociados, por lo que se presentan los resultados expresados con el RR y la RA% para cada cohorte agrupados en estos 3 contaminantes (tablas 21, 22 y 23), aunque no siempre alcancen la significación estadística.

COHORTE 1	Contaminante	RR (95% IC)	RA% (95% IC)
Número de SCAEST*	PM10 (baja; lag 2)	1.004 (1.000 – 1.007)	0.39% (0.06%; 0.70%)
	PM2.5 (baja)	1.005 (1.001 – 1.010)	0.54% (0.07%; 1.00%)
	NO2 (alta; lag 2)	1.002 (1.000 – 1.003)	0.17% (0.00%; 0.33%)
Número de muertes**	PM10 (media baja)	1.036 (1.011 – 1.059)	3.43% (1.13%; 5.55%)
	PM2.5 (media baja)	1.042 (1.012 – 1.070)	4.05% (1.17%; 6.56%)
	NO2 (media baja)	1.009 (0.991 – 1.026)	0.87% (-0.89%; 2.54%)
Número de arritmias Ventriculares***	PM10 (baja; lag 3)	1.009 (0.999 – 1.020)	0.92% (-0.05%; 1.95%)
	PM2.5 (alta; lag 3)	1.016 (1.003 – 1.028)	1.53% (2.52%; 2.77%)
	NO2 (alta; lag 2)	0.998 (0.993 – 1.003)	-0.20% (-0.69%; 0.29%)

Tabla 21: Modelo explicativo del efecto de PM2.5, PM 10 y NO2 sobre las variables resultado número de SCAEST, muertes y arritmias ventriculares durante las primeras 24 h de un SCAEST en la **cohorte 1**.

Al lado de cada contaminante, entre paréntesis, se indica si el efecto del incremento del contaminante es para la serie temporal de bajas o altas concentraciones, así como el día en que la concentración se incrementó. Si el incremento fue en el mismo día no se especifica, si el efecto se relaciona con días anteriores se especifica con el lag, y si depende de todos los días previos, se indica con la concentración media.

Todas las concentraciones de contaminantes están expresadas en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

A modo de ejemplo, por cada incremento en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de PM2.5 en la distribución de altas concentraciones tres días antes, el RR de presentar arritmias ventriculares es de 1.016 (1.003-1.028), y la proporción estimada de arritmias ventriculares que se prevendría si se evitara este incremento es de 1.53 % (2.52-2.77%).

RR: riesgo relativo (por cada incremento en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentración del contaminante estudiado); RA%: proporción de riesgo atribuible.

*: Ajustado por cosinus t, martes, miércoles, jueves y viernes.

** : Ajustado por jueves, viernes y presión atmosférica 3 días antes a la exposición (lag 3).

***: Ajustado por presión atmosférica.

COHORTE 2	Contaminante	RR (95% IC)	RA% (95% IC)
Número de SCAEST*	PM10 (baja)	1.004 (1.000 – 1.007)	0.37% (0.02%; 0.72%)
	PM2.5 (alta)	1.005 (1.001 – 1.010)	0.52% (0.07%; 0.98%)
	NO2 (alta)	1.002 (1.001 – 1.004)	0.25% (0.08%; 0.41%)
Número de muertes**	PM10 (media baja)	1.034 (1.010 – 1.058)	3.33% (0.95%; 5.49%)
	PM2.5 (media baja)	1.039 (1.006 – 1.070)	3.79% (0.62%; 6.54%)
	NO2 (baja; lag 5)	1.011 (0.999 – 1.023)	1.13% (-0.13%; 2.29%)
Número de arritmias ventriculares***	PM10 (baja; lag 3)	1,010 (0.999 – 1.021)	1.01% (-0.04%; 2.01%)
	PM2.5 (alta; lag 3)	1.019 (1.005 – 1.033)	1.84% (0.45%; 3.16%)
	NO2 (alta; lag 4)	1.003 (0.998 – 1.008)	0.32% (-0.21%; 0.84%)

Tabla 22: Modelo explicativo del efecto de PM2.5, PM 10 y NO2 sobre las variables resultado número de SCAEST, muertes y arritmias ventriculares durante las primeras 24 h de un SCAEST en la **cohorte 2**.

Al lado de cada contaminante, entre paréntesis, se indica si el efecto del incremento del contaminante es para la serie temporal de bajas o altas concentraciones, así como el día en que la concentración se incrementó. Si el incremento fue en el mismo día no se especifica, si el efecto se relaciona con días anteriores se especifica con el lag, y si depende de todos los días previos, se indica con la concentración media.

Todas las concentraciones de contaminantes están expresadas en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

A modo de ejemplo, por cada incremento en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de PM2.5 en la distribución de altas concentraciones, el RR de presentar un SCAEST ese mismo día es de 1.005 (1.001-1.010), y la proporción de SCAEST que se prevendría si se evitara este incremento es de 0.52% (0.07-0.98%).

RR: riesgo relativo (por cada incremento en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentración del contaminante estudiado); RA%: proporción de riesgo atribuible.

*: Ajustado por cosinus t, sinus t y lunes.

** : Ajustado por presión atmosférica.

***: Ajustado por mes de agosto.

COHORTE 3	Contaminante	RR (95% IC)	RA% (95% IC)
Número de SCAEST*	PM10 (baja)	1.005 (1.001 – 1.009)	0.51% (0.07%; 0.93%)
	PM2.5 (baja)	1.009 (1.002 – 1.015)	0.88% (0.25%; 1.49%)
	NO2 (alta; lag 1)	1.002 (0.999 – 1.004)	0.22% (-0.00%; 0.44%)
Número de muertes**	PM10 (media alta)	1.045 (1.010 – 1.080)	4.29% (1.02%; 7.39%)
	PM2.5 (media baja)	1.083 (1.034 – 1.135)	7.67% (3.28%; 11.9%)
	NO2 (baja; lag 5)	1.022 (1.006 – 1.037)	2.16% (0.06%; 3.60%)
Número de arritmias ventriculares***	PM10 (baja; lag 3)	1.015 (1.001 – 1.028)	1.46% (0.14%; 2.72%)
	PM2.5 (alta; lag 4)	1.021 (1.003 – 1.039)	2.09% (0.32%; 3.76%)
	NO2 (media baja)	1.003 (0.990 – 1.016)	0.29% (-1.01%; 1.54%)

Tabla 23: Modelo explicativo del efecto de PM2.5, PM 10 y NO2 sobre las variables resultado número de SCAEST, muertes y arritmias ventriculares durante las primeras 24 h de un SCAEST en la cohorte 3.

Al lado de cada contaminante, entre paréntesis, se indica si el efecto del incremento del contaminante es para la serie temporal de bajas o altas concentraciones, así como el día en que la concentración se incrementó. Si el incremento fue en el mismo día no se especifica, si el efecto se relaciona con días anteriores se especifica con el lag, y si depende de todos los días previos, se indica con la concentración media.

Todas las concentraciones de contaminantes están expresadas en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

A modo de ejemplo, por cada incremento en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de PM 10 en la distribución de altas concentraciones en la media de los 5 días antes, el RR de presentar una muerte durante las primeras 24 horas de un SCAEST es de 1.045 (1.010-1.080), y la proporción de muertes por SCAEST estimada que se prevendría en las primeras 24 horas si se evitara este incremento es de 4.29% (1.02-7.39%).

RR: riesgo relativo (por cada incremento en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentración del contaminante estudiado); RA%: proporción de riesgo atribuible.

*: Ajustado por cosinus t, lunes y sábado.

** : Ajustado por cosinus t y mes (como factor).

***: Sin ajuste.

A destacar que hubieron 2 otros contaminantes, plomo y NO, que estuvieron implicados en desencadenar un SCAEST en C1(tabla 24).

COHORTE 1	Contaminante	RR (95% IC)	RA% (95% IC)
Número de SCAEST*	Plomo (alta; lag 1)	1.0260 (1.0027 – 1.0480)	2.54% (0.27%; 4.58%)
	NO (alta; lag 4)	1.0140 (1.0009 – 1.0270)	1.38% (0.09%; 2.63%)

Tabla 24: Contaminantes distintos a PM 2.5, PM 10 y NO2 con asociación estadísticamente significativa entre su exposición y el desarrollo de un SCAEST. Únicamente los incrementos en la concentración de plomo y NO presentaron un efecto significativo sobre el número de SCAEST diarios.

Por cada incremento en 10 ng/m³ en la concentración de plomo en la distribución de altas concentraciones el día anterior, el RR de presentar un SCAEST es de 1.0260 (1.0027-1.0480), y la proporción de SCAEST estimada que se prevendría si se evitara este incremento es de 2.54% (0.27-4.58%).

Por cada incremento en 10 µg/m³ en la concentración de NO en la distribución de altas concentraciones cuatro días antes, el RR de presentar un SCAEST es de 1.0140 (1.0009-1.0270), y la proporción de SCAEST estimada que se prevendría si se evitara este incremento es de 1.38% (0.09-2.63%).

RR: riesgo relativo (por cada incremento en 10 unidades de la concentración del contaminante estudiado);
RA%: proporción de riesgo atribuible.

*: Ajustado por cosinus t, martes, miércoles, jueves y viernes.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Este estudio de serie temporal realizado sobre una cohorte de pacientes que han presentado un diagnóstico confirmado de SCAEST por angiografía, y bien delimitado en una área geográfica, muestra una asociación entre la exposición a determinados contaminantes, así como de sus principales complicaciones graves en las primeras 24 h (mortalidad y AV), incluso después de ajustarlo por variables de estacionalidad, temporales y meteorológicas que pudieran influir como factores de confusión.

Específicamente, un incremento en los niveles de PM 2.5 se asoció de forma significativa tanto con la incidencia de SCAEST como de la mortalidad y la incidencia de AV en las 3 cohortes definidas, y los niveles de PM 10 se asociaron con la incidencia de SCAEST y su mortalidad en estas 3 cohortes. Los incrementos de NO₂ se asociaron a un aumento de SCAEST en C1 y C2, y con la mortalidad en C3, indicando que la PM y el NO₂ son los contaminantes más dañinos en el SCAEST.

El hecho de que la asociación de un contaminante en la cohorte más amplia, C1, se mantenga en las otras 2 cohortes proporciona robustez a los resultados y va en contra de un posible sesgo de exposición. En general, estas asociaciones fueron más altas en la cohorte C3, a pesar de tener menos SCAEST [RR del número de SCAEST de 1.005 (IC del 95%: 1.001 – 1.009) y de 1.009 (IC del 95%: 1.002 – 1.015) para PM 10 y PM_{2.5} respectivamente, RR del número de muertes de 1.045 (IC del 95%: 1.010 – 1.080) y de 1.083 (IC del 95%: 1.034 – 1.135) para PM 10 y PM 2.5], lo que va en concordancia con la cohorte menos sesgada en relación a la exposición. A señalar que es precisamente esta cohorte, C3, la única en que PM 10 se asocia con la incidencia de arritmias y NO₂ se asocia con la mortalidad.

Es destacable, además, que se describe por primera vez el efecto del plomo y del NO en la incidencia de SCAEST.

7.1. Población de estudio seleccionada

Aunque los estudios epidemiológicos⁸⁷ y experimentales^{50,110} han demostrado consistentemente los efectos adversos de la exposición a PM en la salud humana, el mecanismo del efecto aún no está claro. Una de las principales cuestiones controvertidas es si la toxicidad cardiovascular de las partículas reside o no, en alguna fracción específica de la partícula, tal como se define por su composición química o tamaño⁴⁰. Sin embargo, dado que la composición química de las partículas está cambiando constantemente y varía mucho influenciada por las diferentes variables geográficas, meteorológicas y fuente del origen del contaminante, la relación epidemiológica entre la concentración de contaminantes y los eventos puede estar sesgada por no conseguir una medición de la correcta exposición. Con el fin de reducir este sesgo, nos hemos concentrado, dentro del *Registro Codi IAM* que abarca toda Catalunya, en una población específica circunscrita a un área geográfica definida (*Regió Sanitaria de Barcelona*) en lugar de evaluar áreas más grandes donde la concentración de contaminantes varía ampliamente^{38, 87,129}.

Aunque se logre una distancia razonable entre la fuente de exposición y la posición del individuo, la población puede hacer desplazamientos a lo largo del día. Por ejemplo, el tiempo medio dedicado en los trayectos al trabajo en los residentes en la ciudad de Barcelona es de 68 minutos¹³⁰. Para minimizar el error de exposición, hemos definido tres cohortes con el objetivo de buscar asociaciones comunes en las 3, con la intención de diluir el factor desplazamiento y encontrar la mayor exactitud en los resultados. PM 2.5 ha resultado común en las 3 cohortes para las tres variables de resultado principal, incidencia de SCAEST, mortalidad y AV, y PM 10 en incidencia de SCAEST y mortalidad, por lo que se trata de los resultados más robustos. Hay que señalar el efecto deletéreo del NO₂, en concordancia con otros estudios^{38,39}, aunque no ha sido común en las 3 cohortes.

7.2. Comparación con otros estudios

En general, nuestros resultados aumentan la evidencia creciente sobre la relación entre contaminantes y admisiones hospitalarias por enfermedades cardiovasculares^{67,68}, y específicamente entre la exposición a corto plazo a PM y los eventos cardiovasculares, incluyendo el IAM^{37,64,131-134}. Aunque algunas de estas relaciones ya han sido descritas, la controversia existe básicamente debido a los probables errores sistemáticos de estos estudios.

La mayoría de estudios que informan de las asociaciones entre contaminantes y los resultados cardiovasculares han utilizado bases de datos administrativas con las CIE correspondientes, lo que puede implicar un riesgo de sesgo, incluyendo errores de clasificación y sesgo de presentación de informes^{40,42,43,69,88,90,124,133}.

Incluso dependiendo del sitio donde ingrese el paciente puede haber sobrestimación en el número de IAM por un error de clasificación⁴². El Registro *Codi IAM*, relleno por Cardiólogos, con comprobación de las arterias coronarias y con un proceso de validación y auditorías asegura que todos los casos estén bien clasificados.

La inmensa mayoría de estudios no diferencian que tipo de SCA están estudiando. Sin embargo, disponemos de un estudio realizado en la ciudad de París y alrededores¹²⁶ que selecciona los IAMCEST para poder relacionarlos con contaminantes mediante una base de datos de coronariografías en las primeras 24 h de un IAMCEST entre 2003-2008. Hay que señalar que no todos los casos de SCAEST están recogidos, sobretodo los más antiguos, bien porque no se disponía de una sala de hemodinámica para hacer coronariografías urgentes o porque había una cantidad no despreciable de pacientes que se les podía haber realizado fibrinólisis como tratamiento de reperfusión.

A nuestro conocimiento, es la primera vez que utilizamos un registro exhaustivo de SCAEST para evaluar al mismo tiempo el riesgo y el pronóstico del SCAEST asociado con las variaciones de los contaminantes. Además utilizamos un modelo de altas y bajas concentraciones, no empleado hasta el momento, para

ser más exactos en el análisis del comportamiento de las variaciones de los contaminantes.

La mayoría de estudios han utilizado muy pocas EMC para una gran área de influencia con el objetivo de estudiar la incidencia de IAM en general. Algunos estudios sólo han considerado una estación^{40,131} o muy pocas como sólo 3 de PM 2.5 en la ciudad de Sydney³⁸. Par estudiar el 80% de la población de Utah sólo se emplearon 5 EMC¹³⁴, o bien en Roma¹³⁵ con 2 monitores. Otros estudios de múltiples monitores han realizado la media directamente. Incluso en grandes ciudades, como Madrid, dónde se conoce que existen diferencias importantes en la medición de contaminantes según la situación geográfica, se ha obtenido la media de 27 EMC⁹⁰. Otros estudios sólo han considerado las EMC en zonas residenciales urbanas¹²⁹, o en estudios de múltiples ciudades sólo se ha considerado una EMC por ciudad¹²⁴. En nuestro estudio, en un área limitada desde el punto de vista geográfico, se han recogido todos los datos de las EMC posibles. Hemos estudiado minuciosamente la concentración medida en cada EMC y se ha decidido crear 2 grupos de estaciones para el análisis, las que miden altas y bajas concentraciones, eligiéndose una representativa para cada comportamiento. Es de esperar que los niveles de CA sean sustancialmente distintos en el centro de Barcelona y en la zona montañosa limítrofe.

Otro punto de crítica ha sido a nivel general los métodos heterogéneos utilizados para evaluar la relación entre los niveles de contaminantes con la incidencia de IAM y el riesgo de muerte^{67,68,132}. Existe una gran variabilidad en el número de monitores utilizados, el tamaño de la muestra de estudios, las comorbilidades incluidas, el método de medición de la contaminación y el nivel de concentración ambiental. Mientras que algunos estudios utilizaron sólo una EMC urbana para obtener una estimación de la exposición para toda la población¹³¹, suponiendo que la exposición es homogénea en toda la zona, otros estudios tuvieron en cuenta el sitio más cercano de la EMC al lugar de residencia. Además, el desfase entre la exposición y el efecto ha sido muy variable¹³⁶. En nuestro estudio se utilizó el promedio de trece EMC en un área relativamente cercana con mediciones hechas cada hora para mejorar estas limitaciones.

Las correlaciones entre los principales contaminantes estudiados fueron similares a las estimadas en grandes ciudades europeas como París¹²⁶ y Roma¹³⁵. A señalar que la correlación entre PM2.5 y PM10 fue mayor en París que en Barcelona. Menos correlación en Barcelona indica posiblemente que la fuente de estos contaminantes es diferente y podría explicar en parte el efecto desigual sobre la incidencia de SCAEST, mortalidad y AV.

Hay que destacar que en la mayoría de estudios publicados^{90,131,133,135}, los años en que se estudió la población fue de 1995-2005. Nuestro estudio, que comprende el 2010 y 2011, está realizado sobre un periodo que refleja más los niveles de contaminación más actuales, ya que la fuente y la concentración de contaminante cambia a lo largo de los años, por influencia de muchas variables como políticas más restrictivas en el sector industrial y vehículos con menor combustión. Hay trabajos que han incluido periodos de estudio de 5 o más años^{126,137-139}. Creemos que no es conveniente estudiar poblaciones durante muchos años, ya que el efecto esperado se puede maximizar, neutralizar o minimizar, ya que la producción de un determinado contaminante no es constante. En este sentido hemos escogido un periodo de 2 años, como en otros estudios^{90,131,135}.

Se han realizado métodos de imputación para completar la falta de mediciones en días concretos, que es parte habitual de la metodología de este tipo de estudios¹³⁴.

En relación a los periodos de latencia a la exposición (lag), no existe acuerdo sobre cuánto tiempo antes del inicio de los síntomas la exposición a contaminantes puede tener lugar para ser considerada como un desencadenante agudo de un SCA en lugar de ser un factor subyacente de aterosclerosis. En general los estudios incluyen lags entre 4 y 7 días^{126,129}. Hemos considerado incluir en el análisis la exposición hasta 5 días previos, por lo que los resultados pueden ser comparados con la mayoría de estudios. Nuestros hallazgos, dentro de la controversia actual, sugieren que a nivel fisiopatológico la agresión a la placa de ateroma tiene lugar en los 2 primeros días de la exposición, y sobretodo en el mismo día, mientras que el efecto en la gravedad (muertes y AV) es más acumulativo (exposiciones entre 3 y 5 días antes o bien la media de todos los días previos).

Es de destacar que hay estudios que han aceptado que una EMC podría representar una distancia de hasta 50 km (kilómetros)¹²⁹, a pesar que por las razones meteorológicas y geográficas expuestas, la concentración de un contaminante concreto puede variar ampliamente. En un estudio en una amplia área de la Toscana se incluyeron 29 EMC¹³³, pero la zona representada por cada ECM continúa siendo extensa. Cuando se ha acotado la exposición de un único contaminante a menos distancia, como el monitor de Rochester en New York¹⁴⁰, estableciendo un límite de inclusión hasta el lugar de residencia máximo de 24 kilómetros, se ha comprobado que se precisan de muchos años para obtener eventos (338 IAMCEST en 4 años). Nuestra población tiene unos límites geográficos definidos, y sobretodo la C3, que solo incluye a la población de Barcelona ciudad, considerando hasta 13 EMC para una distancia de 8 km máximo y un área de 101.9 Km², con la ventaja de ser un territorio con mucha densidad de población. Además, cuando se mide en varios monitores, se hace la media¹³⁶, y en nuestro caso se han observado los patrones de concentraciones y se ha construido un modelo representativo de EMC altas y bajas. Para la PM 2.5 y PM10 existe una diferencia en los niveles de concentraciones en EMC altas y bajas de hasta el 17% (media y DE de 30±10.2 vs 25.02±9.45 para PM 10 y 20.1±7.1 vs 14.6±6.3 µg/m³ para PM 2.5). En el caso del NO₂, el patrón de mediciones de concentraciones altas es casi el doble que el de mediciones bajas (64.8±19.8 vs 35.2±14.8 µg/m³ respectivamente).

Hemos tenido que imputar los datos de concentración de contaminantes puntuales que faltaban en cada una de las 13 EMC, creando finalmente un modelo para cada contaminante de medidas altas y bajas de las 13 EMC, como método de aproximación más fiable que represente la exposición a la población. Otros estudios, incluso en la misma ciudad de Barcelona, para analizar el efecto de la CA en el IAM, al no disponer de datos de PM 10 durante 2 años, han estimado todo el rango temporal, disminuyendo la fiabilidad de la exposición real⁴¹.

Nuestros resultados deben ser comparados con aquellos estudios donde se haya incluido en el diseño factores de confusión meteorológicos. Por ejemplo, es

indispensable ajustar por temperatura, ya que temperaturas bajas se relacionan con el riesgo a corto plazo de IAM^{126,141}.

Las correlaciones entre contaminantes, excepto con el O₃ (PM 10 y O₃ de 0.03 en París y de 0.417 en Barcelona) fueron similares a la de la ciudad de París, con mucha más correlación entre PM 10 y PM 2.5 en esta última ciudad¹²⁶.

En resumen, nuestros resultados son sólidos con el efecto de la PM y están en la misma dirección que el reciente extenso proyecto de grandes partículas MED PARTICLES llevado a cabo en 14 ciudades mediterráneas, donde hay evidencia clara de los efectos de la PM sobre la mortalidad y la morbilidad¹²⁴.

7.3. Contaminantes y SCAEST

La falta de diferenciación de la clasificación del SCA entre SCAEST y SCASEST ha sido una constante en los estudios epidemiológicos. Peters et al¹³¹ estimaron una OR de 1.48 (IC del 95%: 1.09 - 2.02) asociada con un incremento de 25 µg/m³ de PM_{2.5} para presentar un IAM durante un periodo de 2 h antes del inicio de síntomas y una OR de 1.69 (IC del 95%: 1.13 - 2.34) para un incremento de 20 µg/m³ PM_{2.5} en el periodo de 24-48 h antes del inicio de los síntomas. Sin embargo el criterio para definir infarto en este estudio se basó en criterios bioquímicos de creatina quinasa, isoenzima MB y síntomas típicos del infarto, sin especificar si se realiza coronariografía, como gold estándar par identificar un SCA. En el mismo sentido, Pope et al¹³⁴ observaron que una elevación de PM 2.5 de 10 µg/m³ se asociaba con un mayor riesgo de SCA (angina inestable e IAM) del 4.5% (IC del 95%: 1.1 - 8.0), sin concretar si se trataba de un SCAEST o SCASEST.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que las variables fueron recolectadas prospectivamente y por cardiólogos, asegurando el diagnóstico de SCAEST. En este sentido, la inmensa mayoría de estudios han sido retrospectivos y los datos han sido identificados a través de las CIE^{38,133,134,141}. Además estos estudios han utilizado diferentes criterios de IAM como el aumento de biomarcadores cardíacos, ondas Q, cambios en ECG u otras variables, con el consiguiente riesgo de sesgo de selección. Incluso considerando estas

limitaciones, en un reciente metanálisis¹³², PM 10 y PM 2.5 se asociaron significativamente con un aumento en el riesgo de IAM, con un RR de 1.006 (IC del 95%:1.002-1.009) y 1.025 (IC del 95%: 1.015 – 1.036) respectivamente, lo que hace pensar que la fuerza de asociación de la PM es de tal magnitud, que incluso aceptando un margen de diagnósticos erróneos no hace cambiar los resultados, pero con contaminantes con menos fuerza de asociación los resultados pueden quedar diluidos y no reflejar la realidad.

A pesar que la evidencia de la asociación entre aumento de PM 2.5 y PM 10 y la incidencia de IAM es fuerte^{38,68}, a nuestro conocimiento hay sólo siete estudios en 5 poblaciones de IAMCEST que informan de los efectos a corto plazo de las variaciones de contaminantes en estos pacientes.

El estudio más grande, realizado en Inglaterra y Gales, incluyó casi 190000 IAMCESTs¹²⁹ durante 7 años. En este estudio con diseño de casos cruzados el diagnóstico de IAMCEST al alta se basó en antecedentes clínicos, presencia de cambios electrocardiográficos de elevación del ST consistentes con IAM y niveles elevados de enzima o troponina. Utilizando lags de hasta 4 días y control de la temperatura, no se encontró asociación entre las variaciones de contaminantes y la incidencia de IAMCEST. El gran territorio de estudio, que resulta en una amplia variabilidad en la composición de los contaminantes, la diferencias en las condiciones climáticas, el largo periodo de estudio y la diferencia entre EMC (por ejemplo hubieron 82 EMC que medían la concentración de O₃ y 46 que medían la de PM 2.5, lo que puede conducir a errores en la correlación, además que las EMC de PM 2.5 estaban mayoritariamente sólo en áreas residenciales urbanas) probablemente explican la ausencia de hallazgos. El mismo grupo publica en 2016¹³⁸ con su base de datos ampliada a 202550 IAMCEST, un segundo estudio con los mismos resultados que el previo, siendo una limitación la gran extensión geográfica estudiada, a pesar que muestran los resultados estratificados entre norte, centro y sud del país.

El tercer estudio, el registro CARDIO-ARSIF¹²⁶, basado en la población de París con IAMCEST demostrado angiográficamente, tampoco encontró relación significativa entre los niveles de CA y la incidencia de IAMCEST. Diferentes niveles de exposición a contaminantes atmosféricos (por ejemplo PM10 de 23.7 y 27.5

$\mu\text{g}/\text{m}^3$, PM 2.5 de 15.2 y 17.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en París y Barcelona, respectivamente) podrían explicar, al menos en parte, la discrepancia entre estos resultados y los nuestros. De hecho, la concentración media de PM varía sustancialmente en diferentes grandes ciudades europeas^{90,126,135}. El factor de dispersión del estudio a 5 años y en un área de 762 km² pueden ser otros argumentos para que en el registro parisense no se hayan encontrado asociaciones entre los IAMCEST y los contaminantes.

Un cuarto estudio seleccionó 338 IAMCEST identificados en un registro de un servicio de hemodinámica durante un periodo de 4 años, que da servicio a una población con lugar de residencia con un diámetro de 25 kilómetros para la EMC de Rochester, New York¹⁴⁰. Se encontró un aumento significativo del 18% en el riesgo de IAMCEST asociado a cada aumento de 7.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de PM2.5 en la hora anterior al evento. Estos hallazgos sugieren un efecto agudo de la exposición de partículas sobre el tono vasomotor, la función plaquetaria o la vulnerabilidad de la placa de ateroma. Llama la atención que la media horaria de PM2.5 era llamativamente baja, de 8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La poca cantidad de IAMCEST resulta en un poder estadístico reducido y una precisión limitada en las estimaciones de riesgo. El mismo grupo, ampliando el tiempo de estudio a 6 años y un muestra de 366 IAMCEST, publica en abril 2016 los resultados de la asociación de PM2.5 con lags de 1 h hasta 3 días, sin encontrar ninguna asociación significativa. Esta discordancia puede deberse a muchos factores, como el número pequeño de eventos y un largo periodo de tiempo analizado.

El sexto estudio, realizado en un registro de SCA en una región de Utah, Estados Unidos de América¹³⁹, analizó el subgrupo de la población con IAMCEST (1274 casos, sin embargo se reportan 9515 casos de IAMSEST), observando un aumento del 15% de IAMCEST por cada aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentración de PM2.5 en el grupo de población que tenía enfermedad coronaria severa conocida. Se basa en un registro de 21 años en un área con un diámetro máximo de 129 km.

El estudio más reciente publicado en IAMCEST, en el 2016, se basa en el registro de Bélgica¹³⁷ que incluye 11428 IAMCEST, reclutados en 72 hospitales de todo el país durante un periodo de 5 años. A partir de 65 EMC automáticas de PM 10 y 38 de PM 2.5 se obtiene una media nacional para cada contaminante. Mediante un diseño de casos cruzados, se observó que cada incremento en 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM10, PM2.5 y NO2 se asoció con una OR de 1.026 (IC del 95%: 1.005-1.048), 1.028 (IC del 95%: 1.003-1.054) y 1.051 (IC del 95%: 1.018-1.084), respectivamente¹³⁷ para presentar un IAMCEST. Al utilizar una metodología de casos cruzados se analizan los factores de riesgo cardiovascular clásicos y se observa que la asociación es independiente. La obtención de una concentración de contaminante media nacional y el extenso territorio considerado son limitaciones que se van repitiendo en este tipo de estudios.

En resumen, ha habido 3 estudios que han mostrado asociaciones significativas entre el número diario de IAMCEST y la exposición a contaminantes^{137,139,140}, pero no está claro si los efectos del lag son inmediatos, acumulativos o retrasados. El estudio realizado en New York¹⁴⁰ reportó una asociación positiva entre IAMCEST y la exposición a PM 2.5 1h antes al evento, con unas OR para 3,12 y 24 h antes del evento superiores a 1, pero no estadísticamente significativas. En el registro de Bélgica no se estudiaron sin embargo los lags. Nuestros datos van a favor que los mecanismos fisiopatológicos no son inmediatos, sino en general tienen efecto acumulativo, sobretodo en la mortalidad y AV asociadas al SCAEST.

7.4. Efecto de la magnitud

Las medidas de asociación empleadas en los estudios de CA se expresan según el tipo de diseño en OR en caso de tipo casos y controles o RR en caso de cohortes. Cualquiera de las 2 medidas en estos estudios no superan un valor de 2. Un metanálisis de 34 estudios¹³² mostró que había asociación significativa entre exposición a contaminantes e IAM con un RR por cada incremento en 10

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1.011 (IC del 95%: 1.006-1.016) para el NO₂, de 1.006 (IC del 95%: 1.002-1.009) para PM 10 y 1.025 (IC del 95%: 1.015-1.036) para PM 2.5.

Nuestras asociaciones significativas también muestran RR bajos. Aunque el RR es muy pequeño, la medida de impacto es muy relevante, tal y como se ha señalado en otros estudios previamente³⁷. Hemos descrito una RA% de hasta 7.67% (IC del 95% de 3.28-11.9%) en la mortalidad por exposición a PM 2.5 en su concentración media de los lags estudiados en la C3.

Resulta preocupante que varios estudios hayan encontrado asociaciones significativas incluso con valores de contaminación inferiores a los límites establecidos, como en el caso de un estudio multicéntrico con valores de PM⁷¹, y en el estudio belga de IAMCEST¹³⁷, observando que las concentraciones anuales de PM₁₀, PM_{2.5} y NO₂ estuvieron por debajo de los valores establecidos de 40, 25 y 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, tal y como dictamina la Legislación Europea de Calidad del Aire¹⁴². Hay que señalar que los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud son todavía más bajos, siendo de 20 y 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para la media anual de las concentraciones de PM₁₀ y PM_{2.5}¹⁴³. Nuestros límites altos de PM 10, PM 2.5 y NO₂ fueron de 30 ± 10.2 , 20.1 ± 7.1 y 64.8 ± 19.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente.

Estos efectos deben ser considerados a todos los niveles a la hora de intentar implementar políticas que reduzcan la producción de contaminantes, ya que por ejemplo, medidas como el fomento del uso de la bicicleta, que aparentemente debería ser beneficioso a nivel global, a nivel personal implica que los ciclistas estén expuestos en horas punta a niveles altos de contaminación¹⁴⁴.

7.5. Nuevas relaciones entre contaminantes y SCAEST

Desde nuestro conocimiento, describimos por primera vez el potencial efecto deletéreo de la exposición a plomo y NO sobre la incidencia de SCAEST, aunque el efecto se halló sólo en la C1.

Pese a que se conoce por un único estudio que la exposición a concentraciones de plomo superiores a 0.225 ug/m^3 tiende a aumentar el riesgo de IAM en un 12% (IC del 95%: 0.94-1.34)¹⁴⁵, por lo tanto sin alcanzar la significación estadística, se ha disminuido el interés de los efectos de este contaminante en la salud probablemente porque la concentración en gasolina y pinturas se ha reducido significativamente. En nuestro estudio de forma significativa la exposición a plomo se asoció a un RR de 1.0260 (IC del 95%: 1.0027-1.0480) para presentar un SCAEST por cada incremento en 10 ug/m^3 .

Aunque existe controversia sobre el papel del NO₂ en la incidencia de IAM^{43,146}, la evidencia va más a favor de su efecto deletéreo. En el metanálisis de Mustafic et al¹³², se obtuvo una OR de 1.011 (IC del 95%: 1.006-1.016) para el riesgo de IAM tras la exposición a NO₂. A destacar que en un estudio realizado en la Toscana, se obtuvo una OR de 1.022 (IC del 95%: 1.004-1.041) para el NO₂ a lag 2, coincidiendo el lag con nuestro resultado en C1, con una OR de 1.002 (IC del 95%: 1.000-1.003). En el estudio de Milojevic et al¹²⁹, sólo el NO₂ se asoció con un aumento del riesgo de IAM, que fue específico para el IAMSEST con una OR de 3.6% (IC del 95%: 0.4-6.9). Sin embargo un único estudio ha observado asociación significativa entre IAMCEST y NO₂ con una OR de 1.051 (IC del 95%: 1.018-1.084)¹³⁷.

No ha habido interés en estudiar los efectos de NO posiblemente porque es una molécula altamente inestable en el aire, ya que se oxida rápidamente en oxígeno convirtiéndose en NO₂, lo que complica su medición. Sin embargo es un contaminante muy frecuente, generándose en las cámaras de combustión de los motores de explosión de los coches. Sumándose a los efectos nocivos conocidos de NO₂ hemos encontrado que el NO también se asocia con una mayor incidencia de IAMCEST en la cohorte C1 con una OR de 1.0140 (IC del 95%: 1.0009-1.0270) para la exposición cuatro días antes del evento.

7.6. Contaminantes y mortalidad en SCAEST

La asociación entre contaminantes y mortalidad en fase aguda del SCAEST no ha sido estudiada previamente.

A nivel experimental, con un protocolo de IAM en ratón C57BL/6J¹⁴⁷ se estudió el efecto de la PM, demostrándose a los 7 días post IAM un incremento del área de necrosis y una respuesta inflamatoria originada en el macrófago alveolar. Estos hallazgos hacen pensar de forma indirecta que la PM produce IAMs más graves, y por lo tanto más mortales, no sólo por generar AV, sino por desarrollar shock cardiogénico, que alcanza una mortalidad del 50% en humanos.

No disponemos de datos clínicos directos de muertes extrahospitalarias por IAM y su relación con el efecto de la CA. En una aproximación para estudiar la relación entre la CA y la mortalidad aguda cardiaca, Forastiere et al¹³⁵ recogen en Roma, mediante el sistema de CIE, muertes extrahospitalarias de causa coronaria, obteniendo un total de 5144 pacientes entre los años 1998 y 2000, excluyendo aquellos que presentan antecedentes previos de IAM. Estos autores encuentran una asociación significativa entre mortalidad cardiaca extrahospitalaria y los niveles de partículas ultrafinas, PM₁₀ y CO. La limitación más importante de este estudio es que no podemos saber cuántos de los pacientes clasificados en la CIE como mortalidad de causa coronaria fueron realmente IAM. Hay que destacar que los niveles medios de PM₁₀ eran de $52.1 \pm 22.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y de NO₂ de $71.4 \pm 14.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durante el tiempo analizado, siendo superiores a los niveles de Barcelona durante nuestro estudio, lo que pone de manifiesto que no es posible hacer comparaciones directas entre territorios.

En un estudio de 1374 paradas cardiacas extrahospitalarias en Indianapolis¹⁴⁸, entre los años 2003 y 2006, no se encontró una asociación con la exposición a PM_{2.5} el mismo día o hasta tres días antes del suceso. Sin embargo, al estudiar la cohorte de individuos con parada cardíaca presenciada, identificándose un total de 511 individuos, se calculó un hazard ratio de 1.12 (1.01–1.25) para un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en los niveles de PM_{2.5}. La principal limitación es que las

muertes podían haber sido de causas muy diversas, desde causas pulmonares como una crisis asmática o un tromboembolismo pulmonar, por drogas, disección de aorta o SCA. En la misma dirección, un estudio realizado en Seúl¹⁴⁹, entre el 2006 y 2013, con 21509 paradas cardíacas extrahospitalarias mostró que un aumento de PM_{2.5} de 10 µg/m³ en las 48h previas incrementaba el riesgo de parada cardíaca en 1.30% (IC del 95%: 0.20–2.41%).

Un estudio publicado recientemente por Xia et al¹⁵⁰, en abril del 2017, muestra los datos de la relación entre niveles de contaminantes y paradas cardíacas en una de las ciudades más contaminadas del mundo, Pekín. Analizando 4720 paradas cardíacas entre 2013-2015, se observa una asociación significativa con las concentraciones de PM_{2.5}, tras ajustar por otros contaminantes. Hay que destacar que en esta ciudad los niveles medios de PM_{2.5} fueron extremadamente altos (concentración media de PM 2.5 de 76±65.8 µg/m³).

Para resumir la evidencia disponible entre las paradas cardíacas extrahospitalarias y su relación con la exposición a corto plazo a contaminantes, un reciente metanálisis publicado por Zhao et al¹⁵¹ con 15 estudios, mostró la asociación más fuerte con el incremento en 10 µg/m³ en las concentraciones de PM 2.5 (RR 1.041, IC del 95%: 1.012–1.071), aunque también con PM 10 y O₃. Si consideramos el IAM como una de las causas más frecuentes de parada cardíaca extrahospitalaria⁶, estos datos nos dan una aproximación de la relación entre contaminantes y mortalidad por IAM. La principal limitación de este metanálisis es la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas.

En nuestro estudio hemos observado una clara asociación entre mortalidad por SCAEST e incrementos de PM 2.5 y PM 10, repitiéndose el resultado en las 3 cohortes, y en todas ellas indicándose el efecto acumulativo de la exposición. Nuestros resultados son similares al único estudio que ha analizado la relación entre la exposición a contaminantes y la mortalidad por IAM en general⁹⁰, realizado en Madrid durante 2003-2005. Se calculó por cada incremento de 10 µg/m³ en la concentración de PM 2.5 un RR de 1.066 (IC del 95%: 1.032-1.100) en lag 6 y un RA% de 6.21%. En este estudio se incluyeron 4243 IAM y se obtuvieron los datos de 27 EMC. La media de PM 2.5 fue de 19.16±8.64 µg/m³. Los datos de mortalidad

por IAM se obtuvieron de la CIE y no se sabe cuanto tiempo transcurrió desde el IAM hasta la muerte, por lo que muchos motivos podrían haber conducido a la muerte sin poder extraer datos homogéneos. Nuestro estudio se ha limitado a analizar la mortalidad en las primeras 24 h, asegurándose que sea muy probablemente consecuencia directa del IAM y no por otras causas como un shock séptico.

Aunque no es posible saber exactamente la causa de la muerte en nuestro estudio, pensamos que la gran mayoría de ellas son por shock cardiogénico y no por FV, ya que todos los casos del Registro *Codi IAM* han entrado en contacto con personal sanitario, por lo que se podía practicar desfibrilación precoz en caso de FV.

Por último, hay que señalar que la exposición a muy largo plazo a óxidos de nitrógeno se ha asociado a más mortalidad¹⁴⁶. Sin embargo existe controversia en los efectos a corto plazo del NO₂ y la parada cardíaca¹⁵¹, y en el grupo específico del IAM no se conoce. En el estudio de Forastiere¹³⁵ no se encontró un efecto de NO₂ en las paradas cardíacas extrahospitalarias. Si se observó un efecto en los estudios de Kang et al¹⁴⁹ realizado en Seúl y de Xia et al¹⁵⁰ realizado en Pekín, donde se calculó una OR de 1.08 (IC del 95%: 1.02 - 1.13) por cada incremento de 10 µg/m³ en lag 2 en modelos de un único contaminante. Nuestros resultados muestran por primera vez, que en una cohorte muy bien definida, incrementos de NO₂ tienen efecto en la mortalidad en las primeras 24 h de un SCAEST.

7.7. Contaminantes y arritmias ventriculares en SCAEST

Hasta el presente trabajo no se había estudiado el efecto arritmogénico de los contaminantes en la fase aguda del IAM. El metanálisis de Song et al¹⁵² con 23 estudios, mostró que las hospitalizaciones por arritmias se asocian a incrementos de PM_{2.5} con un RR de 1.015 por cada incremento de 10 µg/m³ (IC del 95%: 1.006–1.024), de PM₁₀ con un RR de 1.009 por cada incremento de 10 µg/m³ (IC del 95%: 1.004–1.014), de CO con un RR de 1.041 por cada incremento de 1 parte por millón (IC del 95%: 1.017–1.065), de NO₂ con un RR de 1.036 por cada incremento de 10 partes por billón (IC del 95%: 1.020–1.053), y de SO₂ con un RR de 1.021 por cada incremento de 10 partes por billón (IC del 95%: 1.003–1.039). Las asociaciones más fuertes se observaron el mismo día de exposición a todos los contaminantes. La principal limitación es que se trata de una población muy heterogénea al considerar extrasístoles, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia, alteraciones de la conducción y fibrilación ventricular como un único evento.

Por primera vez hemos descrito el efecto de los contaminantes en las taquiarritmias ventriculares, y concretamente, en las primeras 24h de un SCAEST, observando una asociación clara con PM 2.5, siendo estadísticamente significativa en las 3 cohortes. En la C 1 el RR estimado es de 1.016 (IC del 95%: 1.003-1.028) en el lag 3, en la C2 es de 1.019 (IC del 95%: 1.005-1.033) en lag 3 y en la C3 el RR es de 1.021 (IC del 95%: 1.003-1.039) en el lag 4. En la cohorte específica C3 PM 10 también se asocia a la presencia de AV con un RR de 1.015 (IC del 95% de 1.001-1.028).

La exposición a PM puede desencadenar cambios en la electrofisiología cardíaca¹¹⁴, lo que podría explicar el incremento en el riesgo de arritmias. A nivel clínico el estudio de pacientes con cardiopatía y portadores de DAI ha mostrado una asociación entre contaminación y arritmias¹²⁰. En el contexto del IAM, la relación no ha sido estudiada. En todo caso, nuestros resultados son consistentes con otro estudio que mostró una relación entre exposición a PM 2.5 y el riesgo de arritmias¹²⁹ sin relación con el IAM. El hallazgo que las asociaciones sean significativas con exposiciones 3 y 4 días antes (lag 3 y 4) hace pensar que el

mecanismo fisiopatológico es complejo y acumulativo y precisa de estudios a nivel experimental para averiguar los mecanismos implicados.

Aunque sabemos que la causa más frecuente de muerte por SCAEST extrahospitalaria es por FV^{126,129}, no es posible recoger los casos en que no ha habido un primer contacto médico. Por lo tanto, no se ha podido estudiar toda la población ideal, sino que ha sido compuesta por las AV extrahospitalarias, fundamentalmente por FV con recuperación de circulación espontánea tras desfibrilar y las AV presentadas en las primeras 24 h de estancia en hospital.

LIMITACIONES

8. LIMITACIONES

Podemos afirmar que existe una clara asociación entre los contaminantes analizados y los resultados evaluados. Además, hay mecanismos biológicos suficientes que apoyan que esta asociación puede ser causal. Sin embargo, hay que tener presente algunas limitaciones.

En primer lugar no se puede asegurar que la exposición al contaminante en cada SCAEST haya sido realmente así, porque la gente se desplaza a lo largo del día. La única forma de obtener una medición de exposición perfecta sería que cada individuo que presentase un SCAEST llevase integrado una EMC, lo que no es posible. En el diseño del estudio se contemplaron todas las medidas posibles para obtener la mayor precisión y exactitud posibles de las determinaciones del factor de exposición y disminuir al máximo esta limitación. En el Registro *Codi IAM*, que abarca todo el territorio de Catalunya, se eligió Barcelona como ciudad con mucha densidad de población, representando 2/3 de la población de Catalunya, y con unos límites geográficos estrechos, dado que los contaminantes varían según zonas geográficas, y con 13 EMC para ser lo más representativo posible. Además se definieron 3 cohortes, siendo C3 la cohorte más selectiva por asegurar tiempos de desplazamiento entre inicio síntomas SCAEST y llegada al laboratorio de hemodinámica inferior a 120 minutos para descartar aquellos individuos que estaban lejos de la ciudad y comprobando que su lugar de residencia era dentro de la ciudad de Barcelona. A pesar que C3 tiene el número de SCAEST más reducidos, los datos generales son concordantes con las 3 cohortes.

Se han utilizado técnicas de imputación de aquellas variables que no estaban disponibles los 365 días del año, como ocurre con la gran mayoría de estudios de este carácter. Los datos de medición horaria de las EMC automáticas han sido agrupados en la variable media en 24 h para facilitar el manejo de datos. Aún así se ha sido muy riguroso para reflejar la variación de contaminación diaria y se ha creado el modelo de baja y de alta concentración.

La contaminación medida ha sido la de espacios exteriores. Mucha gente pasa gran parte del día en espacios cerrados, donde la fuente de contaminación doméstica puede ser distintas. Aún así, se asume que los espacios interiores y exteriores están comunicados por el aire.

Por otra parte, al estudiar la mortalidad, no es posible recoger el subgrupo de pacientes con SCAEST que presentan una muerte súbita antes de ser atendidos por personal médico. A pesar de ello, si están incluidos los pacientes con muerte súbita que se han podido recuperar tras maniobras de reanimación cardiopulmonar, por lo tanto este grupo está en parte representado. En relación también en la mortalidad, se ha establecido un límite de 24 h para descartar otras causas de muertes posteriores como un choque séptico. Con ello se ha pretendido incluir la mortalidad cardiovascular, pero el mecanismo exacto de la muerte no es posible conocerlo.

Por la propia metodología de serie temporal con autorregresión de Poisson no se han considerado los factores de riesgo cardiovascular, por lo que en realidad no se trata de una limitación del estudio. En todo caso, el diseño adecuado para responder esta pregunta es un diseño de casos cruzados.

Los contaminantes han sido seleccionados uno por uno en modelos invariantes. Dado que existe correlación entre ellos, podría ser que el efecto de un contaminante fuese reflejo de su correlación con el contaminante raramente dañino. Por otra parte, la consideración de tres variables resultado y once contaminantes en cada cohorte analizada, hace que no se pueda descartar la posibilidad de obtener una asociación significativa por el azar. Aún así, los resultados han sido robustos con el efecto deletreo de estos contaminantes descritos en la literatura.

Por último, no se puede descartar el error de un factor de confusión residual no medido por no ser conocido. A pesar de ello, si este factor existe, debería variar del mismo modo con todos los ajustes de las cuatro etapas de la metodología descrita, siguiendo las variaciones temporales y la estacionalidad, correlacionándose con los niveles de CA y se run factor de riesgo para SCAEST independiente de la CA, lo que hace improbable esta situación.

IMPACTO SOCIAL Y APLICABILIDAD

9. IMPACTO SOCIAL Y APLICABILIDAD

La exposición a corto plazo, fundamentalmente hasta un periodo de cinco días antes, de determinados contaminantes atmosféricos tiene la capacidad de desencadenar un SCAEST. A su vez, esta exposición le confiere un carácter más agresivo al SCAEST, aumentando la mortalidad y las AV en las primeras 24 h.

Por lo tanto, como primer paso para disminuir la incidencia de SCAEST y sus complicaciones graves en relación a los contaminantes, los esfuerzos deben ir dirigidos a disminuir las concentraciones de los contaminantes implicados: PM 2.5, PM 10, plomo y los óxidos de nitrógeno.

Toda la población está expuesta a este riesgo, motivo por el cual aunque la fuerza de asociación es pequeña, el impacto no es despreciable. Aunque actualmente se están poniendo en marcha medidas políticas para restringir los niveles de contaminantes, todavía queda mucho trabajo para realizar. Esperamos que la presente tesis doctoral ayude a dar prioridad a dirigir los esfuerzos a disminuir unos contaminantes concretos y ser más agresivos para conseguir niveles ambientales más bajos.

RESUMEN DE RESULTADOS

10. RESUMEN DE RESULTADOS

Nuestro estudio aporta, dentro de la poca evidencia actual, resultados sólidos en unas cohortes muy bien definidas de la implicación de determinados contaminantes como desencadenantes de un SCAEST, concretamente PM 2.5 y PM 10. El efecto de NO₂ se pierde en la cohorte más restrictiva. Es de destacar, que en la cohorte menos restrictiva pero con más validez externa, hemos descrito por primera vez la implicación del plomo y del NO como desencadenantes de un SCAEST.

Sugerimos que a nivel fisiopatológico la agresión de la placa de ateroma tiene lugar en los 2 primeros días de la exposición a contaminantes, y sobretodo el mismo día, mientras que el efecto en la gravedad (muertes y AV) es más acumulativo (exposiciones entre 3 y 5 días antes o bien la media de todos los días previos).

Otro nuevo hallazgo a resaltar ha sido el efecto que hemos observado de la contaminación atmosférica en la gravedad de la fase aguda del SCAEST. De forma robusta en las 3 cohortes hemos demostrado que tanto la exposición a incrementos de PM 2.5 y PM 10 aumenta la mortalidad del SCAEST. En la misma dirección, hemos descrito por primera vez que incrementos de PM 2.5, común en las 3 cohortes, se asocian a un incremento de riesgo de desarrollar AV, fundamentalmente FV, en las primeras horas de un SCAEST.

CONCLUSIONES

11. CONCLUSIONES

A continuación se exponen las conclusiones de este trabajo en relación con los objetivos:

- La contaminación atmosférica incrementa la incidencia, mortalidad y arritmias ventriculares en el SCAEST.
- Los contaminantes implicados, por orden de fuerza de asociación significativa con el SCAEST, son:
 - En la incidencia: Plomo, NO, PM 2.5, PM 10 y NO2.
 - En la mortalidad asociada: PM 2.5, PM 10.
 - En las arritmias ventriculares asociadas: PM 2.5.
- La proporción de la incidencia de SCAEST, mortalidad y arritmias ventriculares asociadas que se evitarían varía según el contaminante entre:
 - Incidencia: 0.25% y 4.58% para NO2 y plomo, respectivamente.
 - Mortalidad: 3.6% y 11.9% para NO2 y PM 2.5, respectivamente.
 - Arritmias ventriculares: 3.76 % para PM 2.5.
- Existen ciertas diferencias en el efecto de los contaminantes en cohortes de pacientes más restrictivas y homogéneas. Principalmente se pierde el efecto del plomo y el NO. Los contaminantes implicados en común por orden de fuerza de asociación significativa con el SCAEST en estas cohortes más restrictivas son:
 - En la incidencia: PM 2.5, PM 10.
 - En la mortalidad asociada: PM 2.5, PM 10.
 - En las arritmias ventriculares asociadas: PM 2.5.

BIBLIOGRAFÍA

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-98.
2. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res.* 1974;35 Suppl 3:156-72.
3. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977;56(5):786-94.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
6. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
7. Thanavaro S, Krone RJ, Kleiger RE, Province MA, Miller JP, deMello VR et al. In-hospital prognosis of patients with first nontransmural and transmural infarctions. *Circulation.* 1980;61(1):29-33.
8. Kouvaras G, Chronopoulos G, Cokkinos DV. Q and non-Q wave myocardial infarction: current views. *Angiology.* 1988;39(4):333-40.
9. Tung R, Zimetbaum P. Use of the Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction. *Card Intensive Care.* 2010;106-109.
10. Ministerio de Sanidad SSEI. Manual de codificación CIE-10-ES Diagnósticos. Clasif Int Enfermedades. 2016;1:303.
11. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC

Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.

12. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290(7):898-904.

13. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994;89(1):36-44.

14. Davies MJ. Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis. *Circulation.* 1996;94(8):2013-2020.

15. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1312-4.

16. Zhao XQ, Théroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management). *Circulation.* 1999;100(15):1609-15.

17. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation.* 2001;104(6):636-41.

18. Rott D, Weiss AT, Chajek-Shaul T, Leibowitz D. ST-Deviation Patterns in Recurrent Myocardial Infarctions. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):10-13.

19. García-García C, Subirana I, Sala J, Bruguera J, Sanz G, Valle V et al. Long-term prognosis of first myocardial infarction according to the electrocardiographic pattern (ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation myocardial infarction and non-classified myocardial infarction) and revascularization procedures. *Am J Cardiol.* 2011;108(8):1061-7.

20. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99(11):1411-5.

21. Himbert D, Klutman M, Steg G, White K, Gulba DC. Cigarette smoking and acute coronary syndromes: A multinational observational study. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):109-17.
22. Toutouzas K, Karanasos A, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A et al. New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2011;161(6):1192-9.
23. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ma EH, Ko JS, Lee MG et al. Differences in intravascular ultrasound findings in culprit lesions in infarct-related arteries between ST segment elevation myocardial infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol.* 2010;56(1):15-22.
24. Salo PP, Vaara S, Kettunen J, Pirinen M, Sarin AP, Huikuri H et al. Genetic variants on chromosome 1p13.3 are associated with non-ST elevation myocardial infarction and the expression of DRAM2 in the Finnish population. *PLoS One.* 2015;10(10):1-16.
25. Grieco N, Sesana G, Corrada E, Ieva F, Paganoni A, Marzegalli M. Mortality and ST resolution in patients admitted with STEMI: the MOMI survey of emergency service experience in a complex urban area. *Eur Heart J Acute Cardiovasc care.* 2012;1(3):192-199.
26. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: Description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31(8):943-957.
27. Claeys MJ, Sinnaeve PR, Convens C, Dubois P, Boland J, Vranckx P et al. STEMI mortality in community hospitals versus PCI-capable hospitals: results from a nationwide STEMI network programme. *Eur Heart J Acute Cardiovasc care.* 2012;1(1):40-47.
28. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3 Suppl A):1063-70.
29. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):1-17.

30. Deo R, Albert CM. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2013;125(4):620-637.
31. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Kaltoft AK, Nielsen SS, Thuesen L, Bøtker HE. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;104(12):1641-6.
32. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2009;301(17):1779-89.
33. Jabbari R, Engstrøm T, Glinge C, Risgaard B, Jabbari J, Winkel BG et al. Incidence and risk factors of ventricular fibrillation before primary angioplasty in patients with first ST-elevation myocardial infarction: a nationwide study in Denmark. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001399.
34. Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MW et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation*. 2006;114(11):1140-5.
35. Gheeraert PJ, Henriques JP, De Buyzere ML, Voet J, Calle P, Taeymans et al. Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: coronary angiographic determinants. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):144-50.
36. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):809-813.
37. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: A comparative risk assessment. *Lancet*. 2011;377(9767):732-740.
38. Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Best TL, Neller AH, Petroeschovsky AL. The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in Australian and New Zealand cities. *Environ Health Perspect*. 2006;114(7):1018-23.
39. Zanobetti A, Schwartz J. Air pollution and emergency admissions in Boston, MA. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(10):890-895.
40. Zanobetti A, Franklin M, Koutrakis P, Schwartz J. Fine particulate air pollution

and its components in association with cause-specific emergency admissions. *Environ Health*. 2009;8:58.

41. Lanki T, Pekkanen J, Aalto P, Elosua R, Berglind N, D'Ippoliti D et al. Associations of traffic related air pollutants with hospitalisation for first acute myocardial infarction: the HEAPSS study. *Occup Environ Med*. 2006;63(12):844-51.

42. Luiz I, Pereira AA, Alfésio I, Sônia Cendon. Air pollution effects on myocardial infarction Sônia Cendon. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(40):414-9414.

43. Koken PJM, Piver WT, Ye F, Elixhauser A, Olsen LM, Portier CJ. Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver. *Environ Health Perspect*. 2003;111(10):1312-1317.

44. Claeys MJ, Rajagopalan S, Nawrot TS, Brook RD. Climate and environmental triggers of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38(13):955-960.

45. Zanobetti A, Canner MJ, Stone PH, Schwartz J, Sher D, Eagan-Bengston E et al. Ambient pollution and blood pressure in cardiac rehabilitation patients. *Circulation*. 2004;110(15):2184-9.

46. Generalitat de Catalunya. Departament de salut. Normativa per al funcionament del Registre del Codi IAM. 2011:1-23.

http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/codi_iam/documents/arxiu/normativa_funcionament_codi_iam.pdf.

47. Instrucció 04/2009 Cat Salut. Sectorització de l'atenció de les persones malaltes amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST per tal de portar a terme l'angioplàstia primària.

http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/normatives_instruccions/documents/arxiu/instruccio_04-2009.pdf.

48. Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians. *Minist Natl Heal Welf*. 1981:76.

49. Organização Mundial de Saúde. Burden of disease from Ambient Air Pollution for 2012. 2014;(Lmi):2012-2014.

50. Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA. Air Pollution and Cardiovascular Injury. *Epidemiology, Toxicology, and Mechanisms*. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(9):719-726.

51. Bell ML, Davis DL. Reassessment of the lethal London fog of 1952: Novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect.* 2001;109(SUPPL. 3):389-394.
52. Helfand WH, Lazarus J, Theerman P. Donora, Pennsylvania: An environmental disaster of the 20th century. *Am J Public Health.* 2001;91(4):553.
53. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-60.
54. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA.* 2006;295(10):1127-34.
55. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1860-6.
56. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013;14(9):813-22.
57. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1262-3.
58. Clifford A, Lang L, Chen R, Anstey KJ, Seaton A. Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course - A systematic literature review. *Environ Res.* 2016;147:383-398.
59. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2016;388(10045):696-704.
60. Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect.* 2005;113(2):201-6.

61. Künzli N, Jerrett M, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Beckermann B, Gilliland F et al. Ambient air pollution and the progression of atherosclerosis in adults. *PLoS One*. 2010;5(2):e9096.
62. Kaufman JD, Adar SD, Allen RW, Barr RG, Budoff MJ, Burke GL et al. Prospective study of particulate air pollution exposures, subclinical atherosclerosis, and clinical cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution (MESA Air). *Am J Epidemiol*. 2012;176(9):825-37.
63. Brook RD, Jerrett M, Brook JR, Bard RL, Finkelstein MM. The relationship between diabetes mellitus and traffic-related air pollution. *J Occup Environ Med*. 2008;50(1):32-38.
64. Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. The Global Threat of Outdoor Ambient Air Pollution to Cardiovascular Health: Time for Intervention. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):353-354.
65. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*. 2015;525(7569):367-371.
66. Frankish H. Air pollution can trigger a myocardial infarction. *Lancet*. 2001;357(9272):1952.
67. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, 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(21):2331-78.
68. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(2):83-93.
69. Ballester F, Rodríguez P, Iñiguez C, Saez M, Daponte A, Galán I et al. Air pollution and cardiovascular admissions association in Spain: results within the MECAS project. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(4):328-36.
70. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D et al. Cardiovascular Mortality and Long-Term Exposure to Particulate Air Pollution: Epidemiological Evidence of General Pathophysiological Pathways of Disease. *Circulation*. 2004;109(1):71-77.
71. 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.

72. Shah AS, 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(9897):1039-48.

73. Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, van Staa TP, Anderson HR, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology*. 2013;24(1):44-53.

74. Low RB, Bielory L, Qureshi AI, Dunn V, Stuhlmiller DFE, Dickey DA. The relation of stroke admissions to recent weather, airborne allergens, air pollution, seasons, upper respiratory infections, and asthma incidence, September 11, 2001, and day of the week. *Stroke*. 2006;37(4):951-57.

75. Andersen ZJ, Olsen TS, Andersen KK, Loft S, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O. Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark. *Eur Heart J*. 2010;31(16):2034-2040.

76. Yorifuji T, Suzuki E, Kashima S. Cardiovascular emergency hospital visits and hourly changes in air pollution. *Stroke*. 2014;45(5):1264-1268.

77. Raza A, Bellander T, Bero-Bedada G, Dahlquist M, Hollenberg J, Jonsson M et al. Short-term effects of air pollution on out-of-hospital cardiac arrest in Stockholm. *Eur Heart J*. 2014;35(13):861-8.

78. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1742-9.

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

80. Carugno M, Consonni D, Bertazzi PA, Biggeri A, Baccini M. Temporal trends of PM(10) and its impact on mortality in Lombardy, Italy. *Environ Pollut*. 2017;227:280-286.

81. Ostro B, Lipsett M, Reynolds P, Goldberg D, Hertz A, Garcia C et al. Long-term exposure to constituents of fine particulate air pollution and mortality: results from the California Teachers Study. *Environ Health Perspect*. 2010;118(3):363-9.

82. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopolis Y et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology*. 2001;12(5):521-31.
83. Schwartz J, Dockery DW, Neas LM. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manag Assoc*. 1996;46(10):927-39.
84. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst*. 2000;94(Pt 2):5-70.
85. Boldo E, Medina S, Le Tertre A, Hurley F, Mücke HG, Ballester F et al. Apehis: Health impact assessment of long-term exposure to PM(2.5) in 23 European cities. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(6):449-58.
86. Boldo E, Linares C, Lumbreras J, Borge R, Narros A, García-Pérez J et al. Health impact assessment of a reduction in ambient PM2.5 levels in Spain. *Environ Int*. 2011;37(2):342-48.
87. Dockery DW, Evans JS. Tallying the bills of mortality from air pollution. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1862-1864.
88. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2014;69(7):660-5.
89. Pope CA 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med*. 2009;360(4):376-86.
90. Maté T, Guaita R, Pichiule M, Linares C, Díaz J. Short-term effect of fine particulate matter (PM 2.5) on daily mortality due to diseases of the circulatory system in Madrid (Spain). *Sci Total Environ*. 2010 ;408(23):5750-7.
91. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*. 2002;105(4):411-4.
92. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):36-44.
93. Alfaro-Moreno E, Nawrot TS, Nemmar A, Nemery B. Particulate matter in the

environment: pulmonary and cardiovascular effects. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(2):98-106.

94. 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(1):E8-E19.

95. Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*. 2005 Dec 21;294(23):3003-10.

96. Adar SD, Sheppard L, Vedal S, Polak JF, Sampson PD, Diez Roux AV et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001430.

97. Bauer M, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Nonnemacher M, Fuchsluger M et al. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1803-8.

98. Wang X, Chen M, Zhong M, Hu Z, Qiu L, Rajagopalan S et al. Exposure to Concentrated Ambient PM_{2.5} Shortens Lifespan and Induces Inflammation-Associated Signaling and Oxidative Stress in *Drosophila*. *Toxicol Sci*. 2017;156(1):199-207.

99. Ruckerl R, Hampel R, Breitner S, Cyrus J, Kraus U, Carter J et al. Associations between ambient air pollution and blood markers of inflammation and coagulation/fibrinolysis in susceptible populations. *Environ Int*. 2014;70:32-49.

100. Yin F, Lawal A, Ricks J, Fox JR, Larson T, Navab M et al. Diesel exhaust induces systemic lipid peroxidation and development of dysfunctional pro-oxidant and pro-inflammatory high-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1153-61.

101. Sun Q, Yue P, Kirk RI, Wang A, Moatti D, Jin X et al. Ambient air particulate matter exposure and tissue factor expression in atherosclerosis. *Inhal Toxicol*. 2008;20(2):127-37.

102. Gilmour PS, Morrison ER, Vickers MA, Ford I, Ludlam CA, Greaves M et al. The procoagulant potential of environmental particles (PM₁₀). *Occup Environ Med*. 2005;62(3):164-71.

103. Nemmar A, Hoet PHM, Dinsdale D, Vermeylen J, Hoylaerts MF, Nemery B. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation*. 2003;107(8):1202-1208.
104. Jacobs L, Emmerechts J, Mathieu C, Hoylaerts MF, Fierens F, Hoet PH et al. Air pollution related prothrombotic changes in persons with diabetes. *Environ Health Perspect*. 2010;118(2):191-6.
105. 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(24):3043-51.
106. 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(11):1075-82.
107. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, Gonzalez M, Darnley K, MacNee W et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 2005;112(25):3930-6.
108. Törnqvist H, Mills NL, Gonzalez M, Miller MR, Robinson SD, Megson IL et al. Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):395-400.
109. Mills NL, Miller MR, Lucking AJ, Beveridge J, Flint L, Boere AJ et al. Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2660-71.
110. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation*. 2002;105(13):1534-1536.
111. Urch B, Silverman F, Corey P, Brook JR, Lukic KZ, Rajagopalan S et al. Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):1052-5.
112. Langrish JP, Unosson J, Bosson J, Barath S, Muala A, Blackwell S et al. Altered nitric oxide bioavailability contributes to diesel exhaust inhalation-induced cardiovascular dysfunction in man. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004309.
113. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect*. 1999;107(7):521-525.

114. Link MS, Dockery DW. Air Pollution and the Triggering of Cardiac Arrhythmias. *Curr Opin Cardiol.* 2012;100(2):130-134.
115. Folino AF, Scapellato ML, Canova C, Maestrelli P, Bertorelli G, Simonato L et al. Individual exposure to particulate matter and the short-term arrhythmic and autonomic profiles in patients with myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30(13):1614-20.
116. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94(11):2850-5.
117. Buteau S, Goldberg MS. A structured review of panel studies used to investigate associations between ambient air pollution and heart rate variability. *Environ Res.* 2016;148:207-247.
118. He F, Shaffer ML, Rodriguez-Colon S, Yanosky JD, Bixler E, Cascio WE et al. Acute effects of fine particulate air pollution on cardiac arrhythmia: the APACR study. *Environ Health Perspect.* 2011;119(7):927-32.
119. Rich DQ, Schwartz J, Mittleman MA, Link M, Luttmann-Gibson H, Catalano PJ et al. Association of short-term ambient air pollution concentrations and ventricular arrhythmias. *Am J Epidemiol.* 2005;161(12):1123-32.
120. Ljungman PL, Berglind N, Holmgren C, Gadler F, Edvardsson N, Pershagen G et al. Rapid effects of air pollution on ventricular arrhythmias. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2894-901.
121. Langrish JP, Watts SJ, Hunter AJ, Shah AS, Bosson JA, Unosson J et al. Controlled exposures to air pollutants and risk of cardiac arrhythmia. *Environ Health Perspect.* 2014;122(7):747-53.
122. Pekkanen J, Peters A, Hoek G, Tiittanen P, Brunekreef B, de Hartog J et al. Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease: the Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air (ULTRA) study. *Circulation.* 2002;106(8):933-8.
123. Henneberger A, Zareba W, Ibaldo-Mulli A, Ruckerl R, Cyrys J, Couderc JP et al. Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients. *Environ Health Perspect.* 2005;113(4):440-6.
124. Basagaña X, Jacquemin B, Karanasiou A, Ostro B, Querol X, Agis D et al. Short-term effects of particulate matter constituents on daily hospitalizations and mortality in five South-European cities: results from the MED-PARTICLES project. *Environ Int.* 2015;75:151-8.

125. Dominici F, McDermott A, Daniels M, Zeger SL, Samet JM. Revised analyses of the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study: mortality among residents of 90 cities. *J Toxicol Environ Health*. 2005;68(13-14):1071-92.
126. Caussin C, Escolano S, Mustafic H, Bataille S, Tafflet M, Chatignoux E et al. Short-term exposure to environmental parameters and onset of ST elevation myocardial infarction. The CARDIO-ARSIF registry. *Int J Cardiol*. 2015;183:17-23.
127. Rich DQ, Kippen HM, Zhang J, Kamat L, Wilson AC, Kostis JB. Triggering of transmural infarctions, but not nontransmural infarctions, by ambient fine particles. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1229-1234.
128. Lu J, Bagai A, Buller C, Cheema A, Graham J, Kutryk M et al. Incidence and characteristics of inappropriate and false-positive cardiac catheterization laboratory activations in a regional primary percutaneous coronary intervention program. *Am Heart J*. 2016;173:126-33.
129. Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B, Bhaskaran K, Smeeth L, Hajat S. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart*. 2014;100(14):1093-98.
130. Gutiérrez-Domènech M. ¿Cuánto cuesta ir al trabajo? El coste en tiempo y en dinero. *Doc Econ "La Caixa."* 2008;11:1-36.
131. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*. 2001;103(23):2810-15.
132. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(7):713-21.
133. Nuvolone D, Balzi D, Chini M, Scala D, Giovannini F, Barchielli A. Short-Term association between ambient air pollution and risk of hospitalization for acute myocardial infarction: Results of the cardiovascular risk and air pollution in Tuscany (RISCAT) study. *Am J Epidemiol*. 2011;174(1):63-71.
134. 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(23):2443-48.
135. Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, Bellander T, D'Ippoliti D, Lanki T et al. A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1549-55.

136. Martins LC, Pereira LA, Lin CA, Santos UP, Prioli G, Luiz Odo C, Saldiva PH, Braga AL. The effects of air pollution on cardiovascular diseases: lag structures. *Rev Saude Publica*. 2006;40(4):677-83.
137. Argacha JF, Collart P, Wauters A, Kayaert P, Lochy S, Schoors D et al. Air pollution and ST-elevation myocardial infarction: A case-crossover study of the Belgian STEMI registry 2009-2013. *Int J Cardiol*. 2016;223:300-305.
138. Butland BK, Atkinson RW, Milojevic A, Heal MR, Doherty RM, Armstrong BG et al. Myocardial infarction, ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction and modelled daily pollution concentrations: a case-crossover analysis of MINAP data. *Open Heart*. 2016;3(2):e000429.
139. Pope CA, Muhlestein JB, Anderson JL, Cannon JB, Hales NM, Meredith KG et al. Short-Term Exposure to Fine Particulate Matter Air Pollution Is Preferentially Associated With the Risk of ST-Segment Elevation Acute Coronary Events. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(12).
140. 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.
141. Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of ambient temperature on the incidence of myocardial infarction. *Heart*. 2009;95(21):1760-9.
142. Parlamento Europeo. Directiva 2008/50/ce del parlamento europeo y del consejo de 21 de mayo de 2008 relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa EL. D. de la Unión Eur. 2008;(L 152):1-44.
143. Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. 2005. Organización Mundial de la Salud.
144. Zuurbier M, Hoek G, Oldenwening M, Lenters V, Meliefste K, van den Hazel P et al. Commuters' exposure to particulate matter air pollution is affected by mode of transport, fuel type, and route. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):783-9.
145. Dulskienė, V. Aplinkos oro užterštumas švinu ir sergamumas miokardo infarktu. *Medicina*. 2003; *Medicina* 39(9): 884–888.
146. Stockfelt L, Andersson EM, Molnár P, Rosengren A, Wilhelmsen L, Sallsten G et al. Long term effects of residential NO(x) exposure on total and cause-specific mortality and incidence of myocardial infarction in a Swedish cohort. *Environ Res*. 2015;142:197-206.

147. Marchini T, Wolf D, Michel NA, Mauler M, Dufner B, Hoppe N et al. Acute exposure to air pollution particulate matter aggravates experimental myocardial infarction in mice by potentiating cytokine secretion from lung macrophages. *Basic Res Cardiol*. 2016;111(4):1-14.
148. Rosenthal FS, Carney JP, Olinger ML. Out-of-hospital cardiac arrest and airborne fine particulate matter: A case-crossover analysis of emergency medical services data in Indianapolis, Indiana. *Environ Health Perspect*. 2008;116(5):631-36.
149. Kang SH, Heo J, Oh IY, Kim J, Lim WH, Cho Y et al. Ambient air pollution and out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2016;203:1086-92.
150. Xia R, Zhou G, Zhu T, Li X, Wang G. Ambient Air Pollution and Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Beijing, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4):E423.
151. Zhao R, Chen S, Wang W, Huang J, Wang K, Liu L et al. The impact of short-term exposure to air pollutants on the onset of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;226:110-117.
152. Song X, Liu Y, Hu Y, Zhao X, Tian J, Ding G et al. Short-Term Exposure to Air Pollution and Cardiac Arrhythmia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(7):E642.

