

## Artículo original

## Perfil clínico y pronóstico de pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados en la red Codi IAM



Eduardo Flores-Umanzor<sup>a,◇</sup>, Pedro Cepas-Guillén<sup>a,◇</sup>, Xavier Freixa<sup>a</sup>, Ander Regueiro<sup>a</sup>, Helena Tizón-Marcos<sup>b,c</sup>, Salvatore Brugaletta<sup>a</sup>, Albert Ariza-Solé<sup>d</sup>, Margarita Calvo<sup>a</sup>, Ilana Forado<sup>a</sup>, Xavier Carrillo<sup>e</sup>, Mérida Cárdenas<sup>f</sup>, Sergio Giovanni Rojas<sup>g</sup>, Juan Francisco Muñoz<sup>h</sup>, Joan García-Picart<sup>i</sup>, Rosa María Lidón<sup>j,c</sup>, Manel Sabaté<sup>a</sup>, Mónica Masotti<sup>a</sup> y Mercè Roqué<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, España

<sup>h</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>i</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>j</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 10 de noviembre de 2022

Aceptado el 9 de marzo de 2023

On-line el 13 de mayo de 2023

## Palabras clave:

IAMCEST

Pacientes jóvenes

Enfermedad coronaria

Diferencias por sexo

Infarto agudo de miocardio

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los datos sobre el perfil clínico y los resultados de los pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST) son escasos. Este estudio compara las características y los resultados clínicos entre pacientes de edades < 45 años y ≥ 45 con IAMCEST atendidos por el sistema catalán Codi IAM. También se analizaron las diferencias por sexo en el grupo de menores de 45 años.

**Métodos:** Entre 2015 y 2020, se incluyó a todos los pacientes ingresados por IAMCEST. Los objetivos primarios fueron la mortalidad por cualquier causa en los primeros 30 días, a 1 año y 2 años.

**Resultados:** Se incluyó a 18.933 pacientes (el 23% mujeres). De ellos, 1.403 (7,4%) eran menores de 45 años. Los pacientes más jóvenes eran más fumadores ( $p < 0,001$ ) y presentaron tasas más altas de muerte súbita y flujo TIMI 0 antes de la ICPp ( $p < 0,05$ ), pero el tiempo desde el primer contacto médico hasta el paso de la guía fue más corto en comparación con el grupo de más edad ( $p < 0,05$ ). Se observaron tasas de mortalidad por cualquier causa más bajas en los pacientes menores de 45 ( $p < 0,001$ ). Con respecto a las diferencias estratificadas por sexo en los pacientes más jóvenes, el shock cardiogénico fue más frecuente en las mujeres que en los varones ( $p = 0,002$ ) y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión fue más largo ( $p < 0,05$ ) en el grupo de las mujeres. En comparación con los varones de menos de 45, las mujeres más jóvenes tenían menos probabilidades de tratarse con ICPp ( $p = 0,004$ ).

**Conclusiones:** Pese a presentar características de alto riesgo al ingreso, los pacientes jóvenes que sufren un IAMCEST tienen mejor pronóstico que sus contrapartes mayores. Se observaron diferencias en los tiempos de isquemia y tratamiento entre varones y mujeres.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Clinical profile and prognosis of young patients with ST-elevation myocardial infarction managed by the emergency-intervention Codi IAM network

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Data on the clinical profile and outcomes of younger patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is scarce. This study compared clinical characteristics and outcomes between patients aged < 45 years and those aged ≥ 45 years with STEMI managed by the acute myocardial infarction code (AMI Code) network. Sex-based differences in the younger cohort were also analyzed.

## Keywords:

STEMI

Younger patients

Coronary artery disease

Sex gap

Acute myocardial infarction

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mroque@clinic.cat (M. Roqué).

✉ @ejfu0209 @pedro\_cepas

◇ Ambos autores han contribuido por igual a este trabajo.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.03.009>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Methods:** This multicenter study collected individual data from the Catalanian AMI Code network. Between 2015 and 2020, we enrolled patients with an admission diagnosis of STEMI. Primary endpoints were all-cause mortality within 30 days, 1 year, and 2 years.

**Results:** Overall, 18 933 patients (23% female) were enrolled. Of them, 1403 participants (7.4%) were aged < 45 years. Younger patients with STEMI were more frequently smokers ( $P < .001$ ) and presented with cardiac arrest and TIMI flow 0 before pPCI ( $P < .05$ ), but the time from first medical contact to wire crossing was shorter than in the older group ( $P < .05$ ). All-cause mortality rates were lower in patients aged < 45 years ( $P < .001$ ). Among younger patients, cardiogenic shock was most prevalent in women than in their male counterparts ( $P = .002$ ), with the time from symptom onset to reperfusion being longer ( $P < .05$ ). Compared with men aged < 45 years, younger women were less likely to undergo pPCI ( $P = .004$ ).

**Conclusions:** Despite showing high-risk features on admission, young patients exhibit better outcomes than older patients. Differences in ischemia times and treatment were observed between men and women.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria  
 IAM: infarto agudo de miocardio  
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST  
 ICPp: intervención coronaria percutánea primaria  
 SCA: síndrome coronario agudo  
 TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

Usando la base de datos del registro de la red Código IAM de Cataluña (Codi IAM), este estudio tiene por objetivo analizar y comparar las características clínicas y los resultados hospitalarios y a 2 años en los pacientes de edad < 45 años en comparación con los de edad  $\geq$  45 años. Dada la importancia del sesgo por sexo en el diagnóstico y sus consecuencias pronósticas después de un SCA en las mujeres, también se llevó a cabo un análisis de las diferencias en las características y el pronóstico de los pacientes en función del sexo.

## MÉTODOS

### Selección y seguimiento de los pacientes

En este estudio observacional retrospectivo y multicéntrico, se incluyó a todos los pacientes consecutivos del registro Codi IAM a los que se diagnosticó un IAMCEST entre 2015 y 2020. Se excluyó a los pacientes con un diagnóstico diferente del IAMCEST (p. ej., pericarditis, miopericarditis, etc.). El diagrama de flujo del estudio se presenta en la [figura 1 del material adicional](#).

La red Codi IAM se puso en marcha en 2010 en una región de 7,6 millones de habitantes. Diez hospitales con capacidad de ICPp están abiertos de manera permanente. Recientemente se ha publicado una información actualizada sobre las características operativas de la red<sup>9</sup>. Un servicio de emergencias médicas (SEM) se encarga de coordinar la detección de los pacientes con IAMCEST y de su traslado a hospitales con capacidad de ICPp (a través de las ambulancias y helicópteros del SEM). El registro Codi IAM incluye datos demográficos, clínicos, terapéuticos y del estado al alta que se han recogido electrónicamente de los pacientes con IAMCEST en las 12 h previas. Los datos de mortalidad de los pacientes se obtuvieron del Registro Nacional de Mortalidad. La calidad de los datos incluidos en el registro se verifica periódicamente mediante auditorías externas. El estudio fue aprobado por el comité de ética de cada uno de los centros participantes y se atuvo a los principios de la Declaración de Helsinki.

### Variables de valoración y definiciones del estudio

Se utilizaron definiciones estandarizadas de todas las variables relacionadas con los pacientes, los diagnósticos clínicos y las complicaciones hospitalarias y los resultados clínicos. A todos los pacientes ingresados por un SCA se los clasificó como casos de IAMCEST según las guías de práctica clínica actuales<sup>10</sup> y la cuarta definición del IAM<sup>11</sup>. Se determinó el grado de flujo coronario

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria (EC) es la causa más frecuente de muerte en todo el mundo. Aunque la incidencia global del síndrome coronario agudo (SCA) ha disminuido en los países desarrollados en la última década, los datos de varios registros han puesto de manifiesto que esta tendencia no es igual en todos los subgrupos de edad, de tal manera que se observa una incidencia de SCA en los pacientes jóvenes estable o incluso en aumento<sup>1</sup>. Hasta el momento, no ha habido una definición estándar de la franja de edad correspondiente a los pacientes «jóvenes» por lo que respecta al infarto agudo de miocardio (IAM). En la literatura médica aparecen varios valores de corte, y la edad  $\leq$  45 años parece ser la más habitual<sup>2–4</sup>. Además, se ha descrito que un 4–10% de los IAM se producen antes de los 45 años, mientras que la incidencia disminuye si el límite de edad es inferior<sup>4</sup>.

Los factores de riesgo cardiovascular y la forma de presentación clínica difieren entre los pacientes mayores y los jóvenes. La manifestación inicial más frecuente en estos es el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST)<sup>5</sup>. Se han descrito diferencias según el sexo y factores predictivos de la mortalidad en cohortes pequeñas de pacientes jóvenes con SCA<sup>6</sup>. La población joven con SCA y en especial las mujeres han estado infrarrepresentadas en muchos ensayos clínicos debido a la menor incidencia de SCA ellas<sup>7</sup>. Teniendo esto en cuenta, es esencial disponer de más datos sobre los pacientes jóvenes que sufren un IAMCEST. Las guías clínicas sobre el IAMCEST recomiendan las redes regionales de IAMCEST para organizar a todos los participantes clave, de tal manera que los pacientes puedan recibir un tratamiento de reperusión óptimo en el momento oportuno: intervención coronaria percutánea primaria (ICPp), fibrinólisis o una combinación de ambas<sup>8</sup>.

**Tabla 1**  
Características clínicas

Variable	Todos los pacientes (N = 18.933)	Edad < 45 años (n = 1.403)	Edad ≥ 45 años (n = 17.530)	p
<b>Características demográficas</b>				
Edad (años)	64,1 ± 13,2	40,8 ± 4,1	65,9 ± 11,8	< 0,001
Mujeres	4.357 (23)	174 (12)	4.183 (24)	< 0,001
<b>Antecedentes patológicos</b>				
Hipertensión	9.480 (51)	356 (25)	9.980 (55)	< 0,001
Hiperlipemia	8.709 (46)	448 (32)	8.261 (47)	< 0,001
Diabetes mellitus	4.554 (24)	136 (10)	4.418 (25)	< 0,001
Tabaquismo	6.549 (35)	887 (63)	5.662 (32)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	280 (2)	5 (0,4)	275 (2)	0,001
Ictus previo	718 (4)	9 (1)	709 (4)	< 0,001
EPOC	298 (2)	3 (0,2)	295 (2)	< 0,001
Hepatopatía crónica	36 (0,2)	0	36 (0,2)	0,10
<b>Enfermedad cardíaca</b>				
Infarto de miocardio previo	2.042 (11)	88 (6)	1.954 (11)	< 0,001
ICP previa	1.887 (10)	86 (6)	1.801 (10)	< 0,001
CABG previa	323 (2)	3 (0,2)	322 (2)	< 0,001
TAPU previo	2.286 (12)	60 (4)	2.226 (13)	< 0,001
ACO previa	694 (4)	11 (0,8)	683 (4)	< 0,001
<b>Características clínicas relevantes en la situación basal</b>				
Clase de Killip en la presentación inicial				< 0,001
I	15.263 (82)	1.230 (89)	14.033 (82)	
II	1.339 (8)	65 (4)	1.274 (7)	
III	478 (2)	14 (1)	464 (3)	
IV	1.482 (8)	69 (6)	1.413 (8)	
Parada cardíaca	714 (4)	67 (5)	647 (4)	0,04
BRI al ingreso	472 (3)	4 (0,3)	468 (3)	< 0,001

ACO: anticoagulación oral; BRI: bloqueo de rama izquierda; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; TAPU: tratamiento antiagregante plaquetario único. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

epicárdico de la arteria culpable del IAMCEST según los grados de flujo de *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)<sup>12</sup>, y la reperfusión se consideró óptima cuando se obtenía un flujo TIMI 3 en la lesión culpable en menos de 120 min tras el primer contacto médico.

Los objetivos principales evaluados fueron la mortalidad por cualquier causa a los 30 días, 1 año y 2 años.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan mediante frecuencias (porcentajes), y las diferencias se evalúan mediante la prueba de la  $\chi^2$  (o la prueba de Fisher en caso necesario). Las variables continuas se presentan en forma de media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución normal. Las variables continuas se compararon con la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) o la prueba de Kruskal-Wallis, según procediera. Se generaron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier utilizando todos los datos de seguimiento disponibles de las variables de tiempo hasta el evento. Para todos los análisis, se utilizó un valor de p bilateral < 0,05 como criterio de significación estadística. Se consideró que el seguimiento finalizaba en la fecha del último contacto de seguimiento. Los análisis se realizaron con el programa informático STATA v. 14.0 (StataCorp LP, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Población del registro

Se incluyó en el registro Codi IAM a un total de 18.933 pacientes (el 23% de mujeres) con un diagnóstico de ingreso de IAMCEST entre enero de 2015 y diciembre de 2020. De ellos, 1.403 (7,4%) tenían menos de 45 años. La proporción de mujeres fue superior en

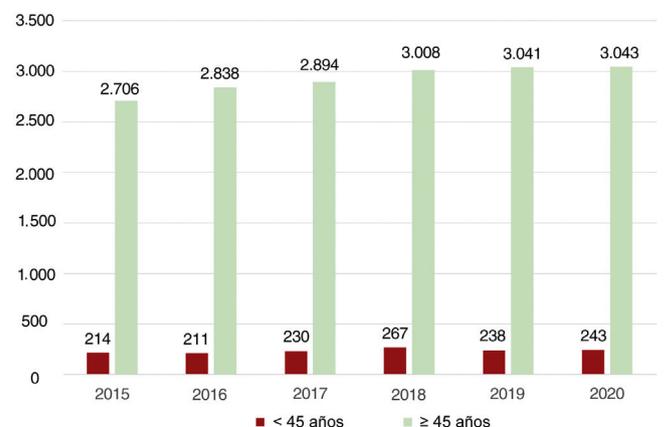


Figura 1. Número de pacientes con IAMCEST entre 2015 y 2020.

**Tabla 2**

Tiempo hasta la intervención y características de la intervención

Variable	Todos los pacientes (N = 18.933)	Edad < 45 años (n = 1.403)	Edad ≥ 45 años (n = 17.530)	p
Tiempo inicio de síntomas-PCM (min)	69 [29-169]	65 [29-160]	69 [29-170]	0,25
Tiempo PCM-paso de la guía (min)	96 [74-130]	92 [72-124]	96 [74-130]	0,015
Tiempo inicio de síntomas-perfusión en la estrategia de ICP primaria (min)	196 [137-330]	194 [130-320]	196 [137-330]	0,06
Tiempo inicio de síntomas-reperfusión en la estrategia de fibrinolisis (min)*	99 [67-188]	155 [76-225]	99 [66-181,5]	0,22
Enfermedad de múltiples vasos (≥ 2 vasos)	8.442 (45)	426 (30)	8.016 (46)	< 0,001
Flujo TIMI antes de la ICP				0,050
0	11.549 (61)	898 (64)	10.693 (60)	
1	1.514 (8)	84 (6)	1.402 (9)	
2	2.650 (14)	194 (15)	2.454 (14)	
3	3.218 (17)	210 (15)	2.980 (17)	
ICP realizada	16.832 (89)	1.276 (91)	15.560 (89)	0,028
Flujo TIMI después de la ICP				0,16
0	378 (2)	28 (2)	175 (1)	
1	189 (1)	14 (1)	168 (1)	
2	567 (3)	42 (3)	701 (4)	
3	17.797 (94)	1.318 (94)	16.478 (94)	

ICP: intervención coronaria percutánea; PCM: primer contacto médico; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

\* Estrategia de fibrinolisis en 358 pacientes (2%; 25 menores de 45 años y 333 de edad ≥ 45).

el grupo de más edad ( $p < 0,001$ ). Las principales características basales y la forma de presentación de los 2 grupos se resumen en la [tabla 1](#). Hubo una proporción superior de pacientes de menos de 45 años que eran fumadores ( $p < 0,001$ ). En cambio, los pacientes de edad ≥ 45 años tenían una mayor prevalencia de otros factores de riesgo frecuentes (hipertensión, hiperlipemia, diabetes) y de otras comorbilidades (enfermedad renal crónica, eventos cardiovasculares previos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y hepatopatía crónica).

En la cohorte de pacientes menores de 45 años, 111 tenían menos de 35. La proporción de fumadores en ese grupo era aún mayor. En la [tabla 1](#) del material adicional se presentan las características basales y la forma de presentación clínica específicas de los pacientes de menos de 35 años.

La clase de Killip I era más frecuente en los pacientes jóvenes que en los de más edad ( $p < 0,001$ ). En cambio, la presentación

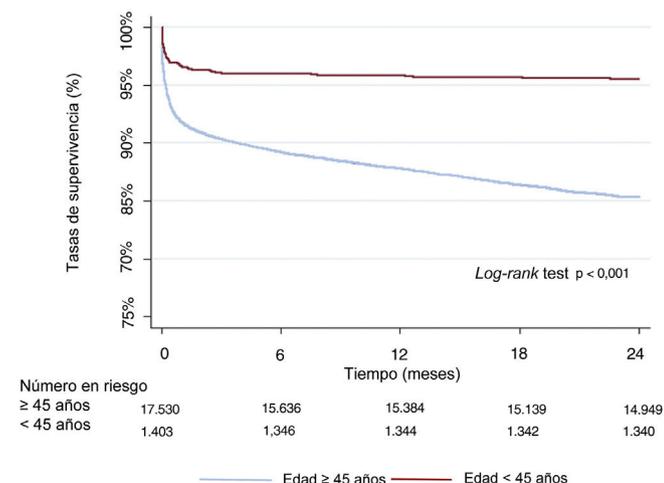
inicial con parada cardiaca era más frecuente en los menores de 45 años que en los de más edad ( $p = 0,04$ ). El número de pacientes con IAMCEST durante esos 6 años (2015-2020) se mantuvo estable incluso en 2020, cuando se produjo la pandemia de COVID-19 ([figura 1](#)).

No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto al inicio de los síntomas y el primer contacto médico (PCM), pero la ICP se realizó con más frecuencia en los pacientes de menos edad ( $p = 0,028$ ). En comparación con los pacientes mayores, los de menos edad tendieron a tener una mayor tasa de flujo TIMI 0 antes de la ICP ( $p = 0,05$ ), pero el tiempo transcurrido entre el PCM y el paso de la guía fue menor en los pacientes jóvenes (92 [72-124] frente a 96 [74-130] min;  $p = 0,015$ ). La tasa de flujo TIMI 3 después de la intervención fue similar en los 2 grupos. En la [tabla 2](#) se resumen los tiempos hasta la intervención y las características de esta en ambos grupos.

## Resultados clínicos

En el seguimiento realizado a los 2 años, habían fallecido 2.644 pacientes (14%). En comparación con los mayores, los pacientes jóvenes mostraron unas tasas inferiores de mortalidad por cualquier causa, tanto hospitalaria como a 1 y 2 años ( $p < 0,001$ ). En la [figura 2](#) se muestran las curvas de Kaplan-Meier. Los pacientes más jóvenes presentaron también menos complicaciones como insuficiencia cardiaca, *shock* cardiogénico y fibrilación auricular tras el ingreso. Una vez hospitalizados, no se observaron diferencias en cuanto a las complicaciones hemorrágicas, las arritmias ventriculares o las trombosis agudas del *stent*. En la [tabla 3](#) se presenta una comparación de los resultados clínicos entre los pacientes más jóvenes y los mayores.

Tras el análisis multivariante, el grado de Killip IV, la parada cardiaca al ingreso y la EC multivaso fueron factores independientes predictivos de muerte hospitalaria en los menores de 45 años. En la [tabla 4](#) se muestran los factores independientes predictivos de mortalidad hospitalaria de los pacientes de menos edad.



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa según la edad.

**Tabla 3**  
Resultados clínicos

Variable	Todos los pacientes (N = 18.933)	Edad < 45 años (n = 1.403)	Edad ≥ 45 años (n = 17.530)	p
<b>Complicaciones hospitalarias</b>				
Muerte por cualquier causa	716 (4)	27 (2)	689 (4)	< 0,001
Pacientes sin parada cardíaca al ingreso	549 (3)	15 (1)	534 (3)	< 0,001
Edema pulmonar agudo	364 (2)	9 (1)	355 (2)	< 0,001
Shock cardiogénico	970 (5)	38 (3)	932 (5)	< 0,001
Intubación traqueal	725 (4)	53 (4)	672 (4)	0,93
Hemorragia mayor	126 (1)	5 (0,3)	121 (0,7)	0,14
Fibrilación auricular	439 (2)	8 (0,5)	431 (3)	< 0,001
Taquicardia ventricular	472 (3)	33 (2)	439 (3)	0,72
Fibrilación ventricular	537 (3)	48 (3)	489 (3)	0,14
Trombosis del stent (en las 24 h tras la ICP)	130 (1)	14 (1)	116 (1)	0,21
<b>Seguimiento respecto a la mortalidad por cualquier causa</b>	1.496 (8)	48 (3)	1.448 (8)	< 0,001
30 días				
1 año	2.211 (12)	59 (4)	2.152 (12)	< 0,001
2 años	2.644 (14)	63 (5)	2.581 (15)	< 0,001

ICP: intervención coronaria percutánea.  
Los valores expresan n (%).

**Tabla 4**  
Predictores de muerte hospitalaria según las características de los pacientes jóvenes al ingreso

Característica	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Sexo femenino	1,08 (0,37-3,12)	0,89	-	-
Infarto de miocardio previo	1,08 (0,25-4,59)	0,91	-	-
Diabetes mellitus	0,66 (0,16-2,81)	0,58	-	-
Edema pulmonar	10,51 (2,20-50,2)	0,003	-	-
Shock cardiogénico	26,93 (11,52-62,95)	< 0,001	11,97 (4,47-32,02)	< 0,001
Fibrilación ventricular en cateterismo cardíaco previo	7,92 (3,72-16,85)	< 0,001	-	-
Parada cardíaca como forma de presentación clínica	20,37 (9,51-43,63)	< 0,001	12,66 (5,41-29,62)	< 0,001
Enfermedad coronaria multiviso	2,35 (1,13-4,85)	0,02	2,59 (1,16-5,76)	0,02

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

### Diferencias según el sexo en el subgrupo de pacientes de menos edad

De los 1.403 pacientes menores de 45, 174 (12%) eran mujeres. En comparación con los varones, las mujeres jóvenes tenían una menor probabilidad de ser fumadoras actuales (el 56 frente al 64%;  $p = 0,02$ ). En los menores de 45 años, no se observaron diferencias significativas entre los varones y las mujeres en cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables, como hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus. En la [tabla 5](#) se presentan las características basales de los pacientes de menos edad estratificados por sexo.

La tasa de shock cardiogénico como complicación del IAMCEST en el momento de la presentación inicial tuvo una prevalencia superior en las mujeres jóvenes en comparación con los varones (el 10 frente al 5%;  $p = 0,002$ ). Aunque no hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el PCM en ninguno de los 2 grupos, el tiempo entre el inicio de los síntomas y la reperfusión miocárdica, con independencia de la estrategia terapéutica utilizada, fue mayor en las mujeres jóvenes que en los varones jóvenes (en la estrategia de ICPp, 209 [145-345] frente a 190 [130-314] min;  $p = 0,042$ ; en la

estrategia de fibrinólisis, 261 [238-285] frente a 109 [65-220] min;  $p = 0,048$ ). En comparación con los varones de menos de 45 años, en las mujeres jóvenes fue menos probable la realización de una ICPp (el 86 frente al 92%;  $p = 0,004$ ). Además, las mujeres tuvieron una mayor tasa de intubación traqueal durante el ingreso hospitalario que los varones (el 7 frente al 3%;  $p = 0,006$ ). En la [tabla 6](#) se muestran los tiempos hasta la intervención y las características de esta en los varones y las mujeres de menos de 45 años.

En la [tabla 7](#) se indican los resultados clínicos en la cohorte de pacientes jóvenes, estratificados según el sexo. En el seguimiento realizado a los 2 años, habían fallecido 63 pacientes menores de 45 años (5%). Las tasas de mortalidad total fueron similares en los varones y las mujeres, tanto hospitalarias como a los 2 años de seguimiento (el 2 frente al 2%,  $p = 0,70$ , y el 4 frente al 7%;  $p = 0,10$ ). En la [figura 3](#) se muestran las curvas de Kaplan-Meier.

### DISCUSIÓN

Los resultados clave del presente estudio, en el que se compararon las características clínicas y los resultados hospita-

**Tabla 5**

Características basales de los pacientes jóvenes, estratificación por sexo

Variable	Edad < 45 años (N = 1.403)	Varones (n = 1.229)	Mujeres (n = 174)	p
<b>Características demográficas</b>				
Edad (años)	40,8 ± 4,1	40,8 ± 4,1	40,6 ± 4,1	0,34
<b>Antecedentes patológicos</b>				
Hipertensión	356 (25)	270 (22)	36 (21)	0,69
Hiperlipemia	448 (32)	393 (32)	57 (33)	0,55
Diabetes mellitus	136 (10)	113 (9)	23 (13)	0,09
Tabaquismo	887 (63)	789 (64)	98 (56)	0,02
Enfermedad renal crónica	5 (0,4)	5 (0,4)	0	0,39
Ictus previo	9 (0,6)	9 (0,7)	0	0,26
EPOC	3 (0,2)	1 (0,1)	2 (1,1)	0,005
Hepatopatía crónica	0	0	0	NA
<b>Enfermedad cardíaca</b>				
Infarto de miocardio previo	88 (6)	79 (6)	9 (5)	0,57
ICP previa	86 (6)	77 (6)	9 (5)	0,65
CABG previa	3 (0,2)	3 (0,2)	0	0,51
TAPU previo	60 (4)	54 (5)	6 (4)	0,56
ACO previa	11 (1)	11 (1)	0	0,21
<b>Características clínicas relevantes en la situación basal</b>				
Clase de Killip en la presentación inicial				0,002
I	1.230 (89)	1.084 (89)	146 (87)	
II	65 (4)	59 (5)	6 (3)	0,19
III	14 (1)	14 (1)	0	
IV	69 (6)	51 (5)	18 (10)	
Asistencia circulatoria mecánica durante la hospitalización <sup>a</sup>	16 (2)	12 (2)	4 (4)	
Parada cardíaca	67 (5)	57 (5)	10 (6)	0,54
Hipotermia durante la hospitalización <sup>b</sup>	7 (1)	5 (1)	2 (2)	0,25
Intubación traqueal	92 (7)	77 (6)	15 (7)	0,24
BRI al ingreso	4 (0,4)	4 (0,5)	0	0,89

ACO: anticoagulación oral; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; NA: no aplica; TAPU: tratamiento antiagregante plaquetario único.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> Datos obtenidos desde 2018 (n = 748). Asistencia circulatoria mecánica al ingreso y durante la hospitalización: balón de contrapulsación intraaórtico (Impella, ABIOMED Estados Unidos), oxigenador extracorpóreo de membrana o dispositivo de asistencia ventricular izquierda (Levitronix CentriMag, Estados Unidos).

<sup>b</sup> Datos obtenidos desde 2018 (n = 748).

larios y a 1 y 2 años de los pacientes menores de 45 años con los de los pacientes de edad ≥ 45 años, fueron: a) los pacientes de menos edad con IAMCEST eran fumadores con mayor frecuencia, pero tenían menos carga de enfermedades que los de más edad; b) en los pacientes de menos edad con IAMCEST era más probable una forma de presentación con parada cardíaca, pero el tiempo transcurrido entre el PCM y el paso de la guía fue inferior que para los pacientes del grupo de más edad; c) las tasas de mortalidad por cualquier causa, tanto hospitalarias como a los 2 años, fueron inferiores en los menores de 45 años, y d) a pesar de los avances recientes en los tratamientos del IAMCEST, en este estudio se observó una diferencia significativa entre los sexos. En los menores de 45 años, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión fue mayor en las mujeres jóvenes que en los varones, y también que a las mujeres se las trató con menor frecuencia con una ICPp. Además, la tasa de *shock* cardiogénico como complicación del IAMCEST en el momento de la presentación inicial tuvo una prevalencia superior en las mujeres jóvenes. Los resultados principales se resumen en la figura 4.

En consonancia con los resultados presentados por otros autores, se identificó como mínimo 1 factor de riesgo cardiovascular modificable, es decir, hipertensión, dislipemia, diabetes

mellitus o tabaquismo, en nuestra cohorte de pacientes con infarto de miocardio prematuros<sup>13,14</sup>. En la cohorte de entre 35 y 45 años, 1 de cada 2 pacientes era fumador activo, y esta proporción aumenta a 2 de cada 3 entre los menores de 35 años. En muchos estudios se ha analizado el efecto de diferentes factores de riesgo cardiovascular en el patrón y la gravedad de la EC. El más importante de estos factores es el tabaquismo<sup>15–17</sup>. Además, se ha establecido la existencia de una asociación entre el tabaquismo activo y pasivo y la aparición de una EC prematura<sup>18,19</sup>. El tabaquismo acelera la aterosclerosis al aumentar la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y dañar la vasodilatación endotelial coronaria<sup>20</sup>. Estos cambios nocivos dan lugar a un mayor tamaño del infarto, una mala recuperación de la lesión miocárdica y una inflamación persistente que causa recidivas coronarias, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular<sup>21</sup>. Además, el control insuficiente de los factores de riesgo cardiovascular se asocia con una reducción de la esperanza de vida y a costes de productividad, en especial en la población joven<sup>22</sup>. Son necesarias estrategias de prevención primaria y secundaria que incluyan una formación sanitaria dirigida al tabaquismo activo y la modificación del estilo de vida, en especial para los menores de 45 años. La evidencia existente pone de manifiesto que dejar de fumar es la

**Tabla 6**

Tiempo hasta la intervención y características de esta en varones y mujeres menores de 45 años

Variable	Edad < 45 años (N = 1.403)	Varones (n = 1.229)	Mujeres (n = 174)	p
Tiempo inicio de síntomas-PCM (min)	65 [29-160]	65 [29-160]	61 [26-168]	0,700
Tiempo PCM-paso de la guía (min)	92 [72-124]	90 [72-122]	104 [79-135]	0,038
Tiempo inicio de síntomas-perfusión en la estrategia de ICP primaria (min)	194 [130-320]	190 [130-314]	209 [145-345]	0,042
Tiempo inicio de síntomas-reperfusión en la estrategia de fibrinólisis (min) <sup>a</sup>	155 [76-225]	109 [65-220]	261 [238-285]	0,048
Lugar del PCM (n = 1.391)				0,430
Servicios de emergencias médicas	433 (31)	385 (32)	48 (28)	
Centro de atención primaria	278 (20)	247 (20)	31 (18)	
Hospital sin capacidad de ICP	489 (35)	419 (34)	70 (40)	
Hospital con capacidad de ICP	191 (14)	167 (14)	24 (14)	
Enfermedad multivaso ( $\geq 2$ vasos sanguíneos)	426 (30)	380 (31)	46 (26)	0,230
Flujo TIMI antes de la ICP				0,610
0	898 (64)	784 (64)	114 (62)	
1	84 (6)	73 (6)	11 (5)	
2	194 (15)	163 (14)	31 (18)	
3	210 (15)	187 (16)	23 (15)	
ICP realizada	1.272 (91)	1.124 (92) <sup>b</sup>	148 (86) <sup>b</sup>	0,004
Flujo TIMI después de la ICP				0,070
0	28 (2)	28 (2)	0	
1	14 (1)	5 (1)	9 (3)	
2	42 (3)	33 (3)	9 (3)	
3	1.318 (94)	1.162 (94)	156 (94)	

DACE: disección arterial coronaria espontánea; ICP: intervención coronaria percutánea; PCM: primer contacto médico; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*. Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

<sup>a</sup> Estrategia de fibrinólisis en 25 pacientes (21 varones y 4 mujeres).

<sup>b</sup> A 11 pacientes con diagnóstico de DACE no se les practicó ICP [2 varones (0,2%) y 9 mujeres (5%)].

**Tabla 7**

Resultados clínicos de los pacientes jóvenes estratificados por sexo

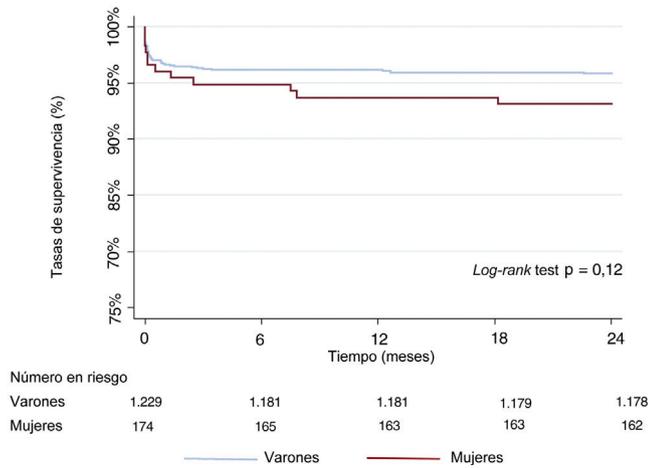
Variable	Edad < 45 años (N = 1.403)	Varones (n = 1.229)	Mujeres (n = 174)	p
<b>Complicaciones hospitalarias</b>				
Muerte por cualquier causa	27 (2)	23 (2)	4 (2)	0,70
Pacientes hospitalizados sin ICPp (n = 123)	4 (3)	4 (4)	0	0,30
Edema pulmonar agudo	9 (1)	8 (1)	1 (1)	0,81
Shock cardiogénico	38 (3)	30 (2)	8 (4)	0,22
Intubación traqueal	53 (4)	40 (3)	13 (7)	0,006
Hemorragia mayor	5 (0,3)	4 (1)	1 (1)	0,61
Fibrilación auricular	8 (0,5)	8 (1)	0	0,28
Taquicardia ventricular	33 (2)	25 (2)	8 (5)	0,03
Fibrilación ventricular	48 (3)	40 (3)	8 (4)	0,36
Trombosis del stent (en las 24 h tras la ICP)	14 (1)	12 (1)	2 (1)	0,84
<b>Seguimiento respecto a la mortalidad por cualquier causa</b>				
30 días	48 (3)	41 (3)	7 (4)	0,64
1 año	59 (4)	48 (4)	11 (6)	0,14
2 años	63 (5)	51 (4)	12 (7)	0,10

ICP: intervención coronaria percutánea; ICPp: intervención coronaria percutánea primaria. Los valores expresan n (%).

intervención más eficaz para mejorar los resultados a largo plazo en los pacientes jóvenes y que reduce la mortalidad por cualquier causa y cardiovascular en más de un 50%<sup>5</sup>. Por otra parte, debe adoptarse una política de salud pública que incluya una tolerancia cero para la exposición pasiva al tabaco en la infancia, ya que la

evidencia disponible hasta la fecha es suficiente para demostrar las consecuencias cardiovasculares nocivas en ese grupo<sup>18</sup>.

En nuestra cohorte, los pacientes jóvenes con un IAMCEST mostraron mayor probabilidad de parada cardíaca en la presentación inicial que los de más edad. Se cree que la mayor parte de los



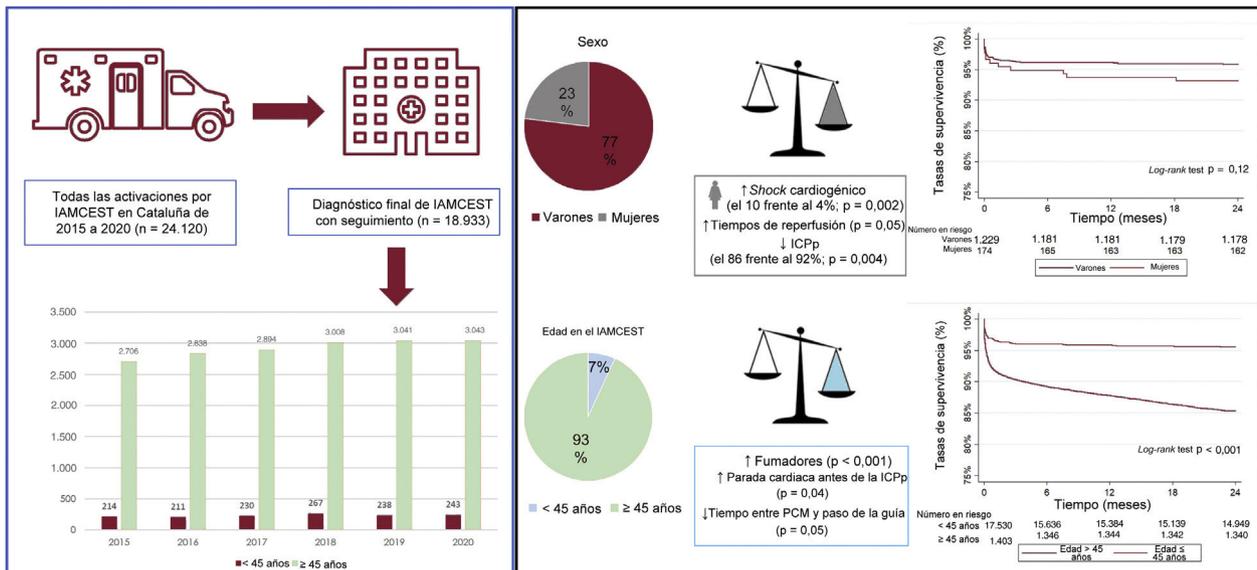
**Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa según el sexo de los pacientes menores de 45 años.

casos de fibrilación ventricular (FV) y parada cardíaca súbita se dan en personas asintomáticas, sin una cardiopatía estructural preexistente, en las que constituyen la primera manifestación de la EC. En el estudio GEVAMI se comparó el primer IAMCEST con y sin FV y se identificaron varios factores de riesgo de FV independientes, entre ellos la menor edad<sup>23</sup>. Esta observación podría estar relacionada también con una mayor carga de trombo en esa cohorte con un flujo TIMI 0 antes de la ICPp. Es probable que una posible explicación de este resultado esté relacionada con la rotura de la placa, el aumento de la coagulabilidad de la sangre y la mayor reactividad plaquetaria con una alta propensión a la formación de trombos, más que con un proceso gradual, como la aterosclerosis, en los fumadores jóvenes<sup>24</sup>. Además, se ha descrito el consumo de cocaína y otras drogas ilegales en un 10% de los pacientes jóvenes con un IAM y parada cardíaca asociada en el momento de la presentación inicial<sup>25</sup>.

Tanto en estudios actuales como en otros previos, se ha observado que los pacientes jóvenes tienen un mejor pronóstico que los mayores, con tasas inferiores de mortalidad por cualquier causa hospitalaria y a largo plazo<sup>26,27</sup>. En varios estudios, la mortalidad hospitalaria de los pacientes de menos edad fue de un 0–4%<sup>28–30</sup>. El nuestro observa unas tasas de mortalidad por cualquier causa similares durante la hospitalización. Esto podría explicarse, en parte, por el hecho de que a los pacientes más jóvenes se los trató con mayor frecuencia mediante ICPp, y tuvieron menos complicaciones durante el ingreso que los pacientes mayores. Además, en el presente registro, no hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias mayores entre los pacientes mayores y los jóvenes. La falta de significación estadística podría estar relacionada con la baja tasa de hemorragias mayores en los pacientes de menos edad.

En el presente estudio, los pacientes más jóvenes presentaron también mejores resultados clínicos a largo plazo después del IAM, con una tasa baja (5%) de mortalidad por cualquier causa en el seguimiento realizado a los 2 años. Este resultado resalta la importancia de una reperfusión coronaria inmediata y un tratamiento hospitalario adecuado en este grupo de pacientes. Aunque no hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la reperfusión miocárdica, con independencia de la estrategia terapéutica adoptada en los pacientes más jóvenes y los mayores, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la reperfusión con la estrategia de fibrinólisis fue numéricamente superior en el grupo de pacientes más jóvenes. Esta discrepancia podría atribuirse a la asistencia preliminar recibida en un ambulatorio rural y a la necesidad de trasladar al paciente a un centro sanitario para la administración de la trombolisis. Por otra parte, el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico fue mayor para los pacientes jóvenes debido a las dudas diagnósticas en las áreas de atención primaria más distantes, que están menos habituadas a diagnosticar el IAM.

Se observa una brecha significativa entre los sexos por lo que respecta al tiempo entre el inicio de los síntomas y la estrategia de reperfusión. Entre los menores de 45 años, las mujeres fueron tratadas con ICPp con menor frecuencia que los varones y



**Figura 4.** Figura central. Resumen de los resultados principales de este estudio. Perfil clínico y pronóstico de los pacientes jóvenes en comparación con los de más edad con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados en la red Codi IAM de intervenciones de emergencia entre 2015 y 2020 en Cataluña (España). Pese a tener características de alto riesgo al ingreso, los menores de 45 años con IAMCEST presentaron unos resultados clínicos mejores que los de edad ≥ 45 años. Por lo que respecta a las diferencias entre los sexos, entre los pacientes jóvenes las mujeres tuvieron una prevalencia superior de shock cardiogénico, un tiempo entre el inicio de los síntomas y la reperfusión significativamente mayor y una menor probabilidad de que se les practicara una ICPp. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICPp: intervención coronaria percutánea primaria; PCM: primer contacto médico.

presentaron tasas superiores de *shock* cardiogénico como complicación del IAMCEST en la presentación inicial. Esto se ha analizado ampliamente en estudios previos y es atribuible a muchos factores clínicos, sociales y económicos. Entre ellos se encuentra la percepción errónea de que las mujeres jóvenes están protegidas contra la enfermedad cardiovascular, y la interpretación equivocada de los síntomas clínicos conduce a subestimar el riesgo de cardiopatía, con consecuencias pronósticas críticas<sup>31</sup> y una reducción o un retraso en el acceso a las estrategias de tratamiento invasivo. Dada la menor proporción de mujeres con IAMCEST, estas están también infrarrepresentadas en los ensayos clínicos<sup>32</sup>. Aunque muchas mujeres sufren una EC obstructiva, hay otras enfermedades, como la enfermedad coronaria no obstructiva, la disección espontánea de arteria coronaria y el espasmo vascular coronario, que son más frecuentes en ellas que en los varones<sup>33</sup>. La disección espontánea de arteria coronaria es una causa de IAM que se detecta cada vez más, en especial en las mujeres jóvenes y de mediana edad. Se recomienda una estrategia de tratamiento conservador en estos casos, lo cual da lugar a unas tasas de revascularización inferiores, en especial en las mujeres jóvenes<sup>33,34</sup>. En nuestra cohorte, a 11 pacientes menores de 45 años se les diagnosticó una disección espontánea de arteria coronaria y se las trató mediante ICPp, lo cual podría explicar en parte las tasas de revascularización inferiores observadas inicialmente en las mujeres de menos edad.

A pesar de los esfuerzos crecientes por estudiar la enfermedad cardiovascular en las mujeres y mejorar la concienciación pública y educativa, continúa existiendo una disparidad de la asistencia cardiovascular según el sexo en todas las franjas de edad<sup>35,36</sup>. Deberán resaltarse y mejorarse las medidas para reducir la brecha entre los sexos en cuanto al diagnóstico del IAM y el acceso a los tratamientos para las mujeres, en especial las más jóvenes.

### Limitaciones

En este registro no se recogió información sobre los antecedentes familiares de EC, el consumo de drogas ilegales, los valores del perfil lipídico al ingreso y en el seguimiento, el tratamiento administrado durante el ingreso o al alta y la EC no obstructiva (p. ej., espasmo vascular). Además, el registro ha incorporado en 2018 la información detallada sobre la hipotermia terapéutica y la asistencia mecánica.

### Consecuencias clínicas

Es imprescindible un empoderamiento de los pacientes jóvenes para que conozcan y participen más activamente en la prevención de los factores de riesgo cardiovascular, como dejar de fumar y conocer las enfermedades cardiovasculares, incluido el SCA, para prevenir y reducir la aparición de eventos clínicos. Además, los profesionales de la salud deben tener competencias que les permitan mitigar las disparidades entre los sexos y proporcionar un diagnóstico y un tratamiento precisos a las mujeres jóvenes con una enfermedad cardiovascular.

### CONCLUSIONES

Pese a tener unas características de alto riesgo al ingreso, los pacientes jóvenes (< 45 años) con un IAMCEST muestran resultados mejores que los pacientes de más edad. Se han observado diferencias entre varones y mujeres en los tiempos de isquemia debidas al sistema sanitario y el tratamiento.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La incidencia del SCA en los pacientes jóvenes (45 años o menos) es estable o incluso aumenta.
- Los datos sobre el perfil clínico y los resultados clínicos en los pacientes jóvenes con IAMCEST son escasos.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Pese a tener características de alto riesgo al ingreso, los pacientes jóvenes (edad < 45 años) con IAMCEST mostraron unos resultados clínicos mejores que los pacientes de más edad.
- Los tiempos de isquemia y de tratamiento fueron diferentes entre varones y mujeres. Los profesionales de la salud deben tener competencias que les permitan mitigar las disparidades entre los sexos y proporcionar un diagnóstico y un tratamiento precisos a las mujeres jóvenes con una enfermedad cardiovascular.

### FINANCIACIÓN

Ninguna.

### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. Roqué y E. Flores-Umanzor concibieron y diseñaron el análisis. E. Flores-Umanzor y P.L. Cepas-Guillen llevaron a cabo el análisis. X. Freixa, A. Regueiro, S. Brugaletta, M. Calvo, I. Forado, M. Sabaté, M. Masotti, H. Tizón-Marcos, A. Ariza, X. Carrillo, S. Rojas, J. Muñoz, J. García, R.M. Lidón y M. Roqué revisaron y corrigieron el manuscrito.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.03.009>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.
2. Eged M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J*. 2005;81:741–745.
3. Bangalore S, Fonarow GC, Peterson ED, et al. Age and gender differences in quality of care and outcomes for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2012;125:1000–1009.
4. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, et al. Acute myocardial infarction in the young—The University of Michigan experience. *Am Heart J*. 2002;143:56–62.
5. Rallidis LS, Xenogiannis I, Brilakis ES, Bhatt DL. Causes, Angiographic Characteristics, and Management of Premature Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2431–2449.
6. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022;327:662–675.
7. Dodd KS, Saczynski JS, Zhao Y, Goldberg RJ, Gurwitz JH. Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:506–511.

8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39:119–177.
9. Faixedas MT, Mauri J, Pueyo MJ. The Codi IAM registry: acute myocardial infarction code registry in Catalonia. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:291–293.
10. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;42:1289–1367.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618–e651.
12. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142–154.
13. Alexander T, Kumbhani DJ, Subban V, Sundar H, Nallamothu BK, Mulasari AS. Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in the Young Compared With Older Patients in the Tamil Nadu STEMI Program. *Heart Lung Circ*. 2021;30:1876–1882.
14. Lv J, Ni L, Liu K, et al. Clinical Characteristics, Prognosis, and Gender Disparities in Young Patients With Acute Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:720378.
15. Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, et al. Long-Term Evolution of Premature Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1868–1878.
16. Zeitouni M, Clare RM, Chiswell K, et al. Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients With Premature Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017712.
17. Salehi N, Janjani P, Tadbiri H, Rozbahani M, Jalilian M. Effect of cigarette smoking on coronary arteries and pattern and severity of coronary artery disease: a review. *J Int Med Res*. 2021;49:3000605211059893.
18. Raghuv eer G, White DA, Hayman LL, et al. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e336–e359.
19. Yandrapalli S, Nabors C, Goyal A, Aronow WS, Frishman WH. Modifiable Risk Factors in Young Adults With First Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:573–584.
20. Michael Pittilo R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol*. 2000;81:219–230.
21. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:255–265.
22. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6.
23. Glinge C, Sattler S, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. Epidemiology and genetics of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:789–797.
24. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circulation Research*. 2014;114:1852–1866.
25. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, et al. Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2540–2551.
26. Tung BW, Ng ZY, Kristanto W, et al. Characteristics and outcomes of young patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: retrospective analysis in a multiethnic Asian population. *Open Heart*. 2021;8:e001437.
27. Alfaddagh A, Khraishah H, Rashed W, Sharma G, Blumenthal RS, Zubaid M. Clinical characteristics and outcomes of young adults with first myocardial infarction: Results from Gulf COAST. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;31:100680.
28. Morillas PJ, Cabadès A, Bertomeu V, et al. Acute Myocardial Infarction in Patients Under 45 Years. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1124–1131.
29. Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:136–156.
30. Yang J, Biery DW, Singh A, et al. Risk Factors and Outcomes of Very Young Adults Who Experience Myocardial Infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. *Am J Med*. 2020;133:605–612.e1.
31. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*. 2010;18:598–602.
32. Woodward M. Cardiovascular Disease and the Female Disadvantage. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16.
33. Minissian MB, Mehta PK, Hayes SN, et al. Ischemic Heart Disease in Young Women: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1014–1022.
34. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:961–984.
35. Cepas-Guillen PL, Echarte-Morales J, Flores-Umanzor E, et al. Sex-gender disparities in nonagenarians with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2021;44:371–378.
36. Flores-Umanzor EJ, Cepas-Guillen PL, Caldentey G, et al. Sex-based differences in chronic total occlusion management and long-term clinical outcomes. *Int J Cardiol*. 2020;319:46–51.