



**Original Investigation** | Cardiology

# Sex-Specific Risk Factors Associated With First Acute Myocardial Infarction in Young Adults

Yuan Lu, ScD; Shu-Xia Li, PhD; Yuntian Liu, MPH; Fatima Rodriguez, MD, MPH; Karol E. Watson, MD, PhD; Rachel P. Dreyer, PhD; Rohan Khera, MD, MS; Karthik Murugiah, MD; Gail D'Onofrio, MD, MS; Erica S. Spatz, MD, MHS; Khurram Nasir, MD, MPH, MSc; Frederick A. Masoudi, MD, MSPH; Harlan M. Krumholz, MD, SM

Bárbara Zambudio  
Residencia de Cardiología  
Hospital Dr. Cosme Argerich  
30/05/22

# INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 800.000 personas en los Estados Unidos son hospitalizadas por infarto agudo de miocardio (IAM) de forma anual, de los cuales un tercio son menores de 55 años.

La proporción de IAM hospitalizados atribuible a individuos jóvenes crece de forma estable, haciendo de la enfermedad cardiovascular una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en este grupo etario.

Sin embargo, los factores de riesgo para desarrollar IAM y su importancia relativa según el sexo y los subgrupos de IAM en edades jóvenes no están adecuadamente caracterizados, limitando la eficacia de los esfuerzos para identificar y tratar a los individuos de riesgo.

# MÉTODOS

En este ensayo de casos y controles se incluyeron 2264 pacientes con IAM del estudio VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients; estudio prospectivo) y 2264 controles recabados del sistema NHANES (National Health and Nutrition Survey: corte transversal de individuos no institucionalizados, habitantes de Estados Unidos).

Se emparejaron por edad, sexo, raza y etnia entre los dos grupos con el fin de examinar la asociación entre los factores de riesgo del primer infarto agudo de miocardio en pacientes jóvenes y su relación con el sexo y el subtipo del evento coronario agudo.

# MÉTODOS

Definición de las variables:

- Hipertensión arterial: definido por un médico previamente o uso medicación antihipertensiva. No se utilizaron cifras tensionales ya que las mismas podrían haber dependido del curso del cuadro agudo.
- Diabetes: diagnóstico previo o HbA1c>6.5% o tratamiento.
- Hipercolesterolemia: diagnóstico previo o CT>200mg/dL o LDL>130mg/dL o HDL <40mg/dL o tratamiento.
- Obesidad: IMC>30kg/m<sup>2</sup> o perímetro de cintura >88 cm mujeres o >102 cm varones.
- Historia familiar: IAM en familiares co-sanguíneos antes de los 50 años.
- Menopausia precoz: antes de los 45 años.

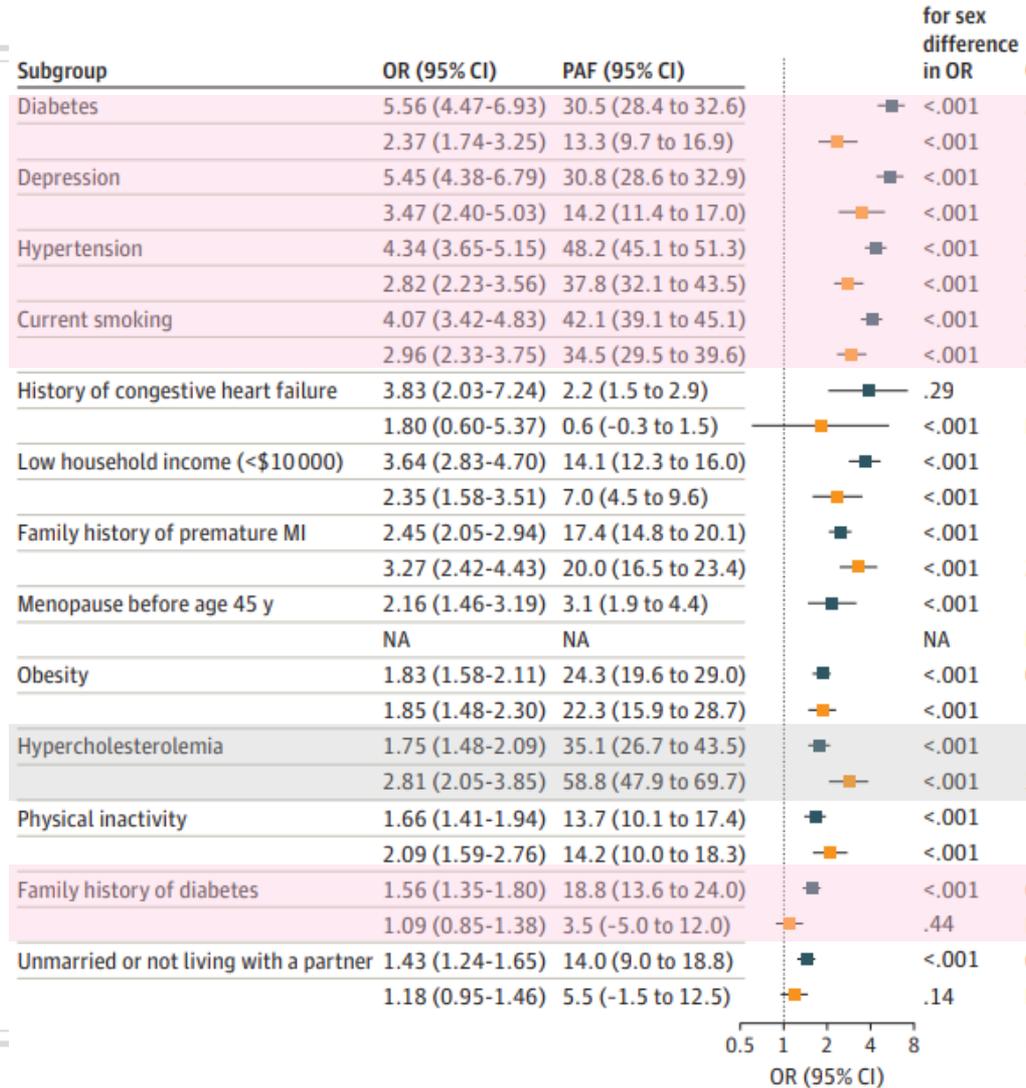
Characteristics	No. (%) <sup>a</sup>						P value for difference between men and women among cases
	Men			Women			
	Cases (n = 703)	Controls (n = 703)	P value for difference between cases and controls	Cases (n = 1561)	Controls (n = 1561)	P value for difference between cases and controls	
Sociodemographic characteristics							
Age, median (IQR), y	48 (43-52)	48 (43-52)	>.99	48 (44-52)	48 (44-53)	.90	.53
Race and ethnicity							
Hispanic	34 (4.8)	34 (4.8)		71 (4.5)	71 (4.5)		
Non-Hispanic							
Black	73 (10.4)	73 (10.4)	>.99	294 (18.8)	294 (18.8)	>.99	<.001
White	572 (81.4)	572 (81.4)		1133 (72.6)	1133 (72.6)		
Other <sup>b</sup>	24 (3.4)	24 (3.4)		63 (4.0)	63 (4.0)		
Married/living with a partner as if married	442 (62.9)	469 (66.7)	.15	836 (53.6)	973 (62.4)	<.001	<.001
Education							
Less than high school	3 (0.4)	122 (17.4)		20 (1.3)	255 (16.4)		
High school	282 (40.5)	175 (24.9)	<.001	627 (40.4)	347 (22.3)	<.001	.17
More than high school	411 (59.1)	406 (57.8)		904 (58.3)	957 (61.4)		
Annual household income, \$							
<10 000	86 (13.1)	40 (65.8)		304 (20.5)	103 (6.9)		
10 000-99 000	435 (66.0)	468 (68.2)	<.001	1031 (69.4)	1063 (70.9)	<.001	<.001
≥100 000	138 (20.9)	178 (25.9)		151 (10.2)	333 (22.2)		
Health insurance	536 (76.6)	528 (75.1)	.56	1236 (79.3)	12 474 (79.7)	.84	.16
Insurance covers prescription	502 (72.3)	504 (71.9)	.90	1171 (75.5)	1192 (76.6)	.52	.12

# CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

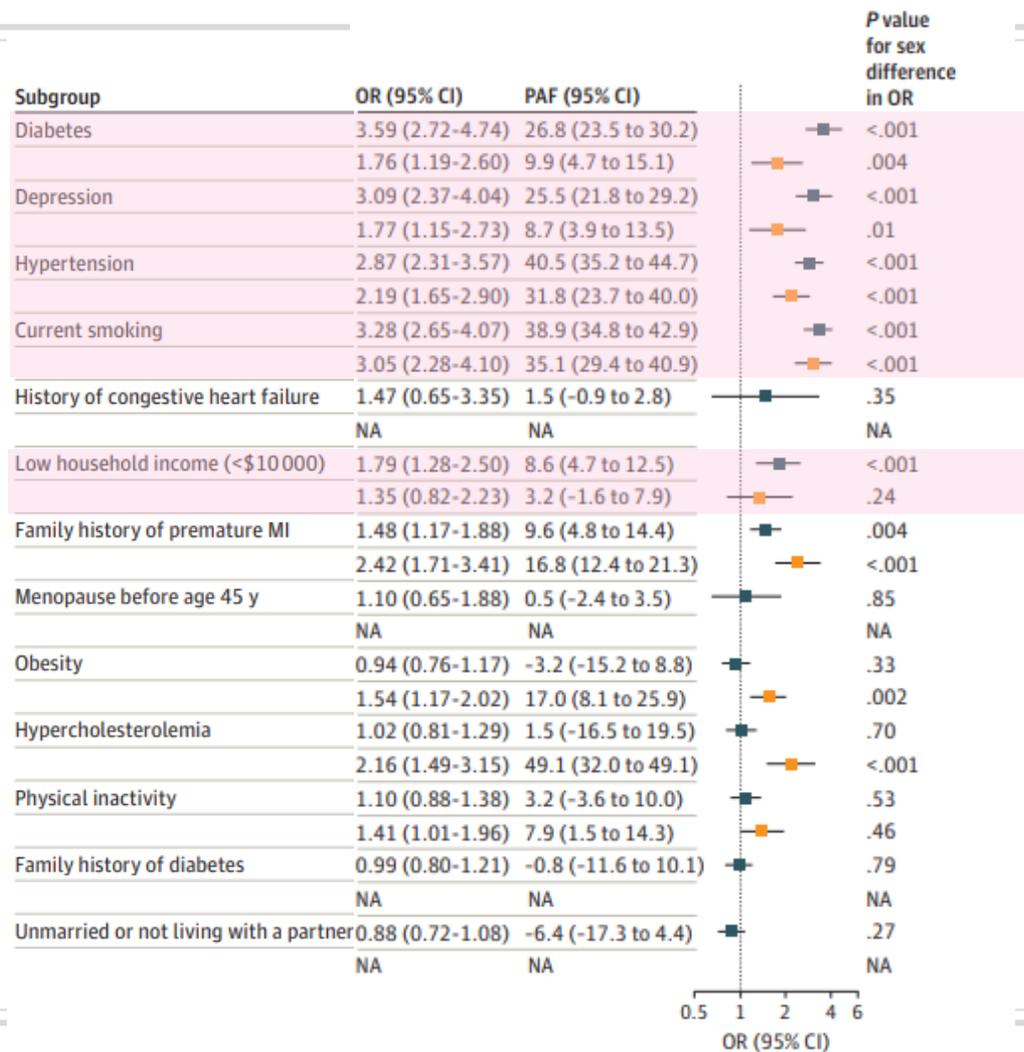
Characteristics	No. (%) <sup>a</sup>						P value for difference between men and women among cases
	Men			Women			
	Cases (n = 703)	Controls (n = 703)	P value for difference between cases and controls	Cases (n = 1561)	Controls (n = 1561)	P value for difference between cases and controls	
<b>Comorbidities and CVD risk factors</b>							
Hypertension	412 (58.6)	239 (34.0)	<.001	978 (62.7)	444 (28.5)	<.001	.075
Diabetes	161 (22.9)	84 (12.6)	<.001	580 (37.2)	151 (10.3)	<.001	<.001
Hypercholesterolemia	642 (91.3)	517 (76.9)	<.001	1275 (81.7)	1033 (70.2)	<.001	<.001
Obesity (BMI ≥30)	342 (48.6)	237 (35.1)	<.001	839 (53.7)	610 (40.6)	<.001	.03
High waist circumference (women, >88 cm; men, >102 cm)	297 (52.1)	310 (47.0)	.08	988 (81.1)	1008 (69.6)	<.001	<.001
<b>Smoking status</b>							
Never	212 (30.2)	352 (50.2)		453 (29.0)	871 (55.8)		
Former	123 (17.5)	158 (22.5)	<.001	236 (15.1)	311 (19.9)	<.001	.21
Current	367 (52.3)	191 (27.2)		872 (55.9)	378 (24.2)		
Live with anyone who smokes	248 (35.6)	142 (20.3)	<.001	626 (40.3)	297 (19.2)	<.001	.04
Regular alcohol intake	151 (21.9)	161 (22.9)	.72	161 (10.6)	181 (11.6)	.39	<.001
<b>Physical activity</b>							

# CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Characteristics	No. (%) <sup>a</sup>		P value for difference between cases and controls	Women		P value for difference between cases and controls	P value for difference between men and women among cases
	Men			Cases (n = 1561)	Controls (n = 1561)		
	Cases (n = 703)	Controls (n = 703)					
Physical activity							
Recommended	324 (46.6)	507 (72.1)		537 (34.7)	913 (58.5)		
Insufficient	181 (26.0)	87 (12.4)	<.001	470 (30.4)	268 (17.2)	<.001	<.001
Inactive	191 (27.4)	109 (15.5)		542 (34.9)	380 (24.3)		
History of congestive heart failure	9 (1.3)	5 (0.7)	.42	46 (2.9)	12 (0.8)	<.001	.025
Family history of premature MI	202 (30.3)	77 (11.3)	<.001	459 (30.9)	222 (14.5)	<.001	.842
Family history of diabetes	295 (42.8)	281 (40.7)	.45	819 (53.2)	650 (42.2)	<.001	<.001
Depression	140 (20.6)	51 (8.3)	<.001	588 (39.1)	165 (12.4)	<.001	<.001
Menopause before age 45 y	0	0	NA	91 (6.1)	48 (3.6)	.003	NA
Medication use							
Use of statin	129 (18.3)	92 (13.1)	.008	318 (20.4)	177 (11.3)	<.001	.29
Use of $\beta$ -blocker	96 (13.7)	54 (7.7)	<.001	265 (17.0)	107 (6.9)	<.001	.05
Use of aspirin	119 (16.9)	5 (0.7)	<.001	288 (18.4)	8 (0.5)	<.001	.42



■ Women ■ Men

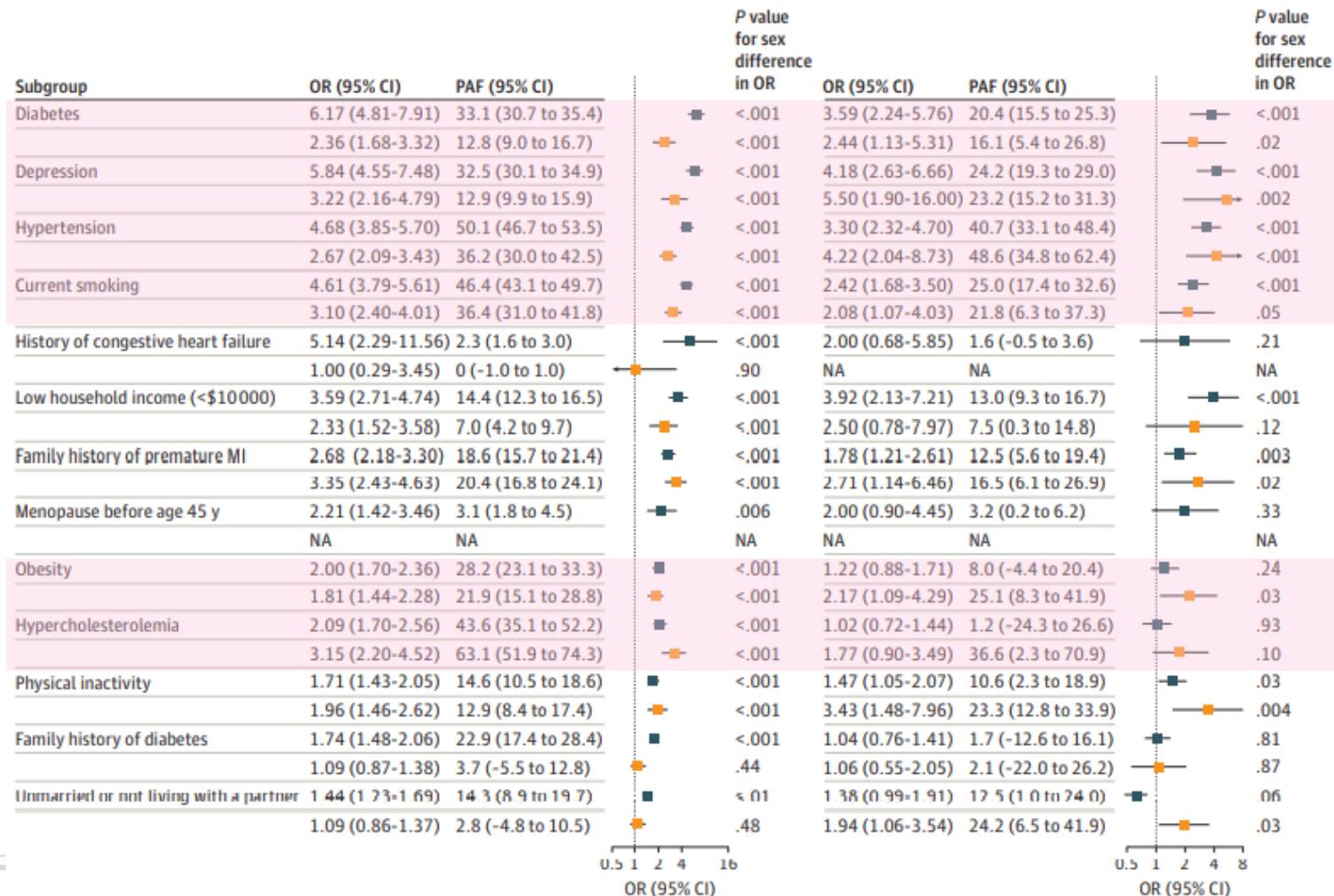


Characteristics	No. (%) <sup>a</sup>				P value for difference between AMI subtypes among cases
	Type 1 AMI		Other types of AMI <sup>b</sup>		
	Cases (n = 1861)	Controls (n = 1861)	Cases (n = 403)	Controls (n = 403)	
<b>Sociodemographic characteristics</b>					
Age, median (IQR), y	48 (44-52)	48 (44-52)	48 (42-52)	48 (42-52)	.13
Women	1246 (67.0)	1246 (67.0)	315 (78.2)	315 (78.2)	<.001
<b>Race and ethnicity</b>					
Hispanic	80 (4.3)	80 (4.3)	25 (6.2)	25 (6.2)	
Non-Hispanic					
Black	290 (15.6)	290 (15.6)	77 (19.1)	77 (19.1)	.007
White	1427 (76.7)	1427 (76.7)	278 (69.0)	278 (69.0)	
Other <sup>c</sup>	64 (3.4)	64 (3.4)	23 (5.7)	23 (5.7)	
Married/living with a partner as if married	1061 (57.1)	1187 (63.9)	215 (53.3)	264 (65.5)	.18
<b>Education</b>					
Less than high school	15 (0.8)	330 (17.8)	8 (2.0)	80 (19.9)	
High school	745 (40.3)	429 (23.1)	164 (41.1)	84 (20.8)	.09
More than high school	1088 (58.9)	1100 (59.2)	227 (56.9)	239 (59.3)	
<b>Annual household income, \$</b>					
<10 000	324 (18.3)	117 (6.5)	66 (17.5)	21 (5.4)	
10 000-99 000	1197 (67.7)	1248 (69.4)	269 (71.2)	277 (70.7)	.34
≥100 000	246 (13.9)	432 (24.0)	43 (11.4)	94 (24.0)	

Characteristics	No. (%) <sup>a</sup>				P value for difference between AMI subtypes among cases
	Type 1 AMI		Other types of AMI <sup>b</sup>		
	Cases (n = 1861)	Controls (n = 1861)	Cases (n = 403)	Controls (n = 403)	
<b>Comorbidities and CVD risk factors</b>					
Hypertension	1150 (61.8)	541 (29.1)	240 (59.6)	115 (28.5)	.43
Diabetes	628 (33.7)	199 (11.5)	113 (28.0)	34 (9.1)	.03
Hypercholesterolemia	1612 (86.6)	1289 (74.1)	305 (75.7)	256 (68.6)	<.001
Obesity (BMI ≥30)	1001 (53.8)	666 (37.2)	180 (44.7)	140 (36.4)	.001
High waist circumference (women, >88 cm; men, >102 cm)	1064 (72.1)	1054 (60.9)	221 (70.8)	238 (64.3)	.71
<b>Smoking status</b>					
Never smoker	504 (27.1)	966 (52.0)	161 (40.0)	223 (55.3)	
Former smoker	288 (15.5)	398 (21.4)	71 (17.6)	90 (22.3)	<.001
Current smoker	1068 (57.4)	495 (26.6)	171 (42.4)	90 (22.3)	
Live with anyone who smokes	746 (40.3)	380 (20.5)	128 (32.0)	71 (17.7)	.002
Regular alcohol intake	259 (14.2)	308 (16.6)	53 (13.5)	55 (13.6)	.77

Characteristics	No. (%) <sup>a</sup>				P value for difference between AMI subtypes among cases
	Type 1 AMI		Other types of AMI <sup>b</sup>		
	Cases (n = 1861)	Controls (n = 1861)	Cases (n = 403)	Controls (n = 403)	
Physical activity					
Recommended	686 (37.2)	1158 (44.3)	175 (43.8)	247 (61.3)	
Insufficient	559 (30.3)	296 (15.9)	92 (23.0)	62 (15.4)	<.001
Inactive	598 (32.4)	407 (21.9)	133 (33.2)	94 (23.3)	
History of congestive heart failure	41 (2.2)	17 (0.9)	14 (3.5)	1 (0.2)	.19
Family history of premature MI	548 (31.0)	245 (13.4)	113 (29.4)	71 (17.9)	.59
Family history of diabetes	931 (50.9)	758 (41.3)	183 (45.8)	165 (41.7)	.07
Depression	603 (33.7)	191 (11.7)	125 (32.0)	36 (10.4)	.56
Menopause before age 45 y	71 (6.0)	41 (3.8)	20 (6.6)	9 (3.4)	.85
Medication use					
Use of statin	361 (19.4)	203 (10.9)	86 (21.3)	38 (9.4)	.41
Use of $\beta$ -blocker	292 (15.7)	136 (7.3)	69 (17.1)	31 (7.7)	.52
Use of aspirin	339 (18.2)	17 (0.6)	68 (16.9)	3 (0.7)	.57

**A** Type 1 AMI

**B** Other type AMI


## DISCUSIÓN

En este estudio de casos y controles, se encontraron 7 factores de riesgo (FR) (diabetes, depresión, hipertensión, tabaquismo activo, historia familiar de IM prematuro, bajo ingreso, hipercolesterolemia) que fueron responsables del 85% del riesgo del primer evento coronario en mujeres y varones jóvenes.

Incluso, se pudo observar que estos FR se comportan de forma diferente en términos de riesgo de IM según si se trata de mujeres o varones

Los FR fueron diferentes, además, según el subtipo de IM, siendo que los FRCV tradicionales presentaron mayor prevalencia y asociación con el IM tipo 1 en comparación a otros IM.

## DISCUSIÓN

En comparación a estudios previos (CARDIA y Framingham Offspring Study) se incluyó un mayor número de pacientes con IM y se analizó un rango mayor de factores metabólicos, sociales y familiares, proveyendo una comprensión más extensa de estos FR.

Se observó que el antecedente familiar fue un factor de riesgo significativo para los pacientes jóvenes, lo que demuestra la importancia de la herencia del riesgo en SCA, así como también el bajo ingreso y la depresión, sugiriendo que los factores sociales y psicológicos juegan un papel importante en el desarrollo de IM, particularmente en mujeres jóvenes.

## DISCUSIÓN

Se analizaron los FR en prevención primaria de una población joven, previamente no realizado, observando que las mujeres con diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, bajo ingreso y depresión presentaron un mayor OR y PAF que los varones con las mismas características.

Dada la prevalencia en aumento de estos FR se encuentra en aumento en Estados Unidos y su fuerte asociación con IM en mujeres jóvenes, pone a este grupo en un riesgo sustancial para futuros eventos CV.

## DISCUSIÓN

Se demostró una diferencia significativa en los perfiles de FR y sus asociaciones con los diferentes subtipos de IM. Demostrando que el IM tipo 2 está sobrerrepresentado entre las mujeres jóvenes y la población negra.

En este sentido, se observó que los MINOCA afectan desproporcionadamente a las mujeres jóvenes (11.3% mujeres vs 2.7% varones)

## LIMITACIONES

1. Podría haber diferencias en los factores subyacentes que se asocian a IM en las dos poblaciones (casos vs. controles).
2. Por tratarse de un estudio observacional se podrían encontrar algunos confundidores residuales. Se intentaron minimizar mediante métodos estandarizados de búsqueda de datos y predefinir las variables consistentemente para los dos grupos.
3. No se pudo evaluar la asociación de otros factores como la dieta, el estrés, uso de drogas ilícitas, hipercolesterolemia familiar, enfermedades cardíacas congénitas, embarazo o parto.
4. Podría existir sesgo de recuerdo en pacientes con IM que tienden a referir el antecedente heredofamiliar más que los que no lo presentaron. Esto fue estandarizado mediante cuestionarios tanto en el estudio VIRGO como en NHANES, así como las definiciones de los FR.

# CONCLUSIÓN

En este estudio de casos y controles, 7 factores de riesgo, muchos de ellos potencialmente modificables, fueron responsables de un 85% del riesgo total de primer evento en pacientes jóvenes.

Se encontraron diferencias significativas en la distribución de estos FR según el sexo y el subtipo de IM.

Estos hallazgos sugieren la necesidad de estrategias sexo-específicas en términos de modificación de los FR y prevención de IAM en pacientes jóvenes.

P: 4528 pacientes (2264 con IAM entre 18 y 55 años). 3122 (68.9%) fueron mujeres con una edad media de 48 (44-52) años.

I: estudio de casos y controles: 2264 pacientes del estudio VIRGO y 2264 tomados de la NHANES.

C: OR y FAP del primer IAM asociado a FR demográficos, clínicos y psicosociales.

O: siete factores de riesgo (DBT, depresión, HTA, TBQ, IM prematuro, bajo ingreso, DLP) fueron los principales responsables del riesgo total de IAM en mujeres (83.9%) y en varones (85.1%). HTA, depresión, DBT, TBQ e historia familiar de DBT presentaron la asociación más fuerte y significativa en cuanto al sexo femenino, mientras que la DLP se asoció mayoritariamente a los varones.

Los FRCV tradicionales presentaron una mayor prevalencia y OR para IAM tipo 1 que para los otros subgrupos.

T: pacientes incluidos desde agosto 2008 hasta enero 2012 / Datos analizados desde abril del 2020 hasta noviembre del 2021.

S: Estados Unidos