

Factores Emergentes de Riesgo Cardiovascular

*Cristina López de Ayala**

Recibido: 16/12/2020

Aceptado: 30/12/2020

El “riesgo” es la probabilidad de que un evento o suceso ocurra en un futuro determinado; por tanto, el riesgo cardiovascular, se define como una característica biológica o un hábito de vida, que aumentan la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular, de etiología multifactorial, tiene un gran impacto en la morbi-mortalidad mundial. Cada factor de riesgo tiene diferente grado de importancia, su influencia es heterogénea y variable con respecto al impacto en la mortalidad. Para la estimación de riesgo, ajustada al contexto de cada paciente, se utilizan escalas debidamente validadas y aplicadas según la utilidad clínica para la cual hayan sido creadas. El término ideal que debería ser utilizado es el de riesgo “vascular”, pues la estimación que se realiza, es la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2010, se reportaron más de 16 millones de muertes por enfermedad cardiovascular y en proyecciones de la misma institución se estima que para el año 2030, el número de fallecidos pudiera ascender por encima de los 23 millones de personas. Según el Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM), 2 de cada

4 venezolanos tiene diagnóstico de Obesidad, tan solo 2 personas de cada 10 consumen frutas y 3 de cada 10 venezolanos, incluyen los vegetales dentro de su dieta habitual. En proyecciones realizadas a través del mismo estudio, se observó que la mitad de los venezolanos, tiene alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos, siendo la más frecuente la glicemia alterada en ayunas.²

A pesar de los esfuerzos realizados durante años para lograr el control de la enfermedad cardiovascular, el número de casos sigue aumentando progresivamente, generando muertes e incapacidad global. Existen factores de riesgo tradicionales modificables y no modificables perfectamente conocidos y evaluados en el trascurso de los estudios médicos. En muchos casos, los factores de riesgo tradicionales modificables, lograban ser controlados,³ y sin embargo, no se obtenía el impacto esperado en la reducción de muertes por la enfermedad. Esto llevó a considerar que probablemente existían factores de riesgo adicionales y no se tomaban en cuenta al hacer las estimaciones.

El gran protagonista de los factores de riesgo emergentes es el endotelio. Se genera un proceso inflamatorio crónico que lleva a la disfunción endotelial mediada por la liberación de más de 30 tipos de interleuquinas, factor de necrosis tumoral, factores de crecimiento y estimulantes de colonias, entre otros. Adicionalmente se produce elevación de reactantes de fase aguda y moléculas de adhesión que perpetúan la cascada inflamatoria.⁴

Otros factores de riesgo están siendo considerados en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular

* Secretaria General SVMI JDN. Hospital Universitario de Caracas. UCV. Caracas Venezuela.
email: cristinalopezsanchez@hotmail.com

FACTORES EMERGENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

como lo la obesidad, la hiperuricemia, los factores ambientales y genéticos, entre otros.

HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

La hipertensión en el embarazo, en cualquiera de sus presentaciones, representa un factor de riesgo muy importante, con una incidencia creciente en los últimos años a pesar de los esfuerzos en el control prenatal y las facilidades tecnológicas disponibles. Actualmente se diagnostica enfermedad hipertensiva en el 0,9 a 1,5% del total de las embarazadas.⁵ Entre los años 2002 y 2009 se evidenció un aumento en el número de casos de 67%, sobre todo en primigestas. Del total de casos diagnosticados, el 10% tuvo alteración en el desarrollo normal del embarazo.⁶

De acuerdo a datos ponderados del Estudio Venezolano de Salud Cardio Metabólica (EVES-CAM),² la prevalencia de mujeres hipertensas en edad fértil, entre los 20 y 45 años de edad, es de 17,6%, lo que representa 1.037.112 mujeres para el 2020. La hipertensión crónica, nomenclatura usada en embarazo como sinónimo de hipertensión sistémica, aumenta el riesgo cardiovascular elevando la morbilidad materna. Estas pacientes tienen cinco veces más riesgo de desarrollar ictus, edema pulmonar y falla renal comparadas con la embarazada sana. El riesgo de complicaciones maternas, aumenta notablemente en las hipertensas severas, con cifras de presión arterial por encima de 160/110 mmHg, consideradas de alto riesgo obstétrico.⁷ Las hipertensas crónicas, tienen un riesgo mayor de complicaciones como desprendimiento prematuro de placenta, pre eclampsia sobreagregada y síndrome de HELLP. Las mujeres post menopáusicas con antecedente de preeclampsia en alguno de sus embarazos, tienen mayor prevalencia de calcificaciones coronarias y de enfermedad carotídea moderada a futuro. Las hijas de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia, tienen mayor susceptibilidad de desarrollar preeclampsia y enfermedades cardiovasculares a lo largo de su vida.⁸

Las mujeres con diagnóstico de preeclampsia son más susceptibles a sufrir de obesidad, hipertensión arterial, isquemia cardíaca y cerebral.⁹ Esto debido a que en la preeclampsia hay alteración del

endotelio vascular, con liberación de mediadores inflamatorios y protrombóticos e interacción de factores ambientales y genéticos. En el síndrome de HELLP, siglas en inglés, (H de "hemolysis" hemólisis, "elevated liver enzymes", enzimas hepáticas elevadas, "low platelet count" trombocitopenia), el daño endotelial es aún mayor con isquemia y necrosis hepatocelular, formación de microtrombos, hemólisis microangiopática y formación de fragmentos eritrocitarios.¹⁰

Adicional al daño endotelial materno y fetal, el 33% de las mujeres con diagnóstico de síndrome de HELLP, manifiestan depresión y trastornos de ansiedad generalizada, lo cual es considerado otro factor de riesgo emergente. Al 40 % de las pacientes con preeclampsia y/o síndrome de HELLP, se les diagnostica hipertensión arterial posteriormente.¹¹

Según el estudio CARMELA, (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) (Venezuela, Colombia, Argentina, México, Perú, Ecuador y Chile), el 22,9% de las mujeres latinoamericanas, entre los 25 y 64 años, son hipertensas. Hoy en día, las muertes por enfermedad cardiovascular en la mujer, sobrepasan en cifras, al cáncer de mama y cuello uterino.¹²

Factores ambientales

Los factores ambientales son también considerados emergentes, con gran influencia en la enfermedad cardiovascular; entre ellos destacan: la polución del aire, la contaminación del agua y suelo por metales pesados y químicos, el efecto del ruido y las temperaturas atmosféricas extremas.

La OMS reporta a la contaminación ambiental como causa importante de mortalidad prematura e incapacidad, al punto de considerar que el 31% de las enfermedades cardiovasculares son atribuibles a factores ambientales.¹³

Para determinar la contaminación del aire y su influencia en salud, debe medirse la materia particulada, que es una mezcla compleja de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire compuestas de carbono elemental, metales de transición, moléculas orgánicas complejas, sulfato y nitrato.¹⁴

El material particulado (PM por sus siglas en inglés), es liberado principalmente en las centrales eléctricas, con el uso de la calefacción industrial y residencial, en donde esté implicada la combustión del petróleo, carbón o madera. Las partículas pueden observarse con el uso de la microscopía electrónica, midiéndose el diámetro de cada una en micrómetros. Las partículas inhalables tienen diámetros de 10 micrómetros o menos y mientras menores sean sus diámetros la cantidad inhalada es mayor. La nomenclatura para identificar el tipo de partícula es con el uso de "PM", seguido del diámetro de la partícula escrito en números, por ejemplo, PM 10. En exposición prolongada y a largo plazo de PM 2.5 se evidencia un aumento consistente de la mortalidad total, cardiopulmonar y por cáncer de pulmón.¹⁵

Estas partículas pueden ser de tamaño, forma y composición variada y para identificarlas se clasifican según su diámetro aerodinámico, el cual está determinado por la forma y densidad de la partícula. De acuerdo a esto pueden ser clasificadas como finas y gruesas.¹⁶

En el transcurso del tiempo, las partículas pueden modificarse por diversos procesos como: el vapor de condensación, la evaporación, la coagulación a través de las colisiones hidrodinámicas, las fuerzas gravitacionales o eléctricas, entre otros.¹⁷

El material particulado posee propiedades morfológicas, químicas, físicas y termodinámicas. Este material es emitido a la atmósfera como producto de diferentes actividades, tanto naturales como antropogénicas.¹⁸

Entre las actividades naturales se encuentran: las emisiones volcánicas y las partículas arrastradas por el viento, formando el conocido aerosol marino. Entre las actividades antropogénicas se encuentran: las emisiones de gases de los diferentes tubos de escape y las partículas procedentes de los buques de navegación marítima. La emisión de contaminantes de origen vehicular, constituye una de las causas más relevantes en el deterioro de la calidad del aire, lo que afecta la composición química de la atmósfera a nivel local y global.¹⁹

El material particulado en suspensión que se encuentra en nuestra atmósfera, está incluido en las deposiciones húmedas pero lo que es peor en las deposiciones secas. Para la extracción de este material existen varios mecanismos complejos y su eficacia depende esencialmente del diámetro, composición química y propiedades termodinámicas de cada partícula. El material particulado está asociado con compuestos con conocida actividad genotóxica, mutagénica o carcinogénica.²⁰

La Sociedad Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología han reconocido formalmente la PM 2.5 ambiental, como un factor de riesgo importante que influye en la mortalidad y discapacidad cardiovascular global.²¹

El comité de expertos en polución del aire y su influencia ambiental, en un brazo del estudio del Global Burden of Disease, estimó que 9 millones de muertes en el mundo eran atribuibles directamente a la contaminación; 4,2 millones de muertes por contaminación del aire ambiental y 2,9 millones por contaminación del aire del hogar, lo que corresponde al 16% de todas las muertes en el mundo.²²

Las teorías hasta ahora aceptadas como parte de la fisiopatología de la enfermedad ambiental contemplan lo siguiente: en primer lugar, se produce activación a nivel alveolar de células inflamatorias de una manera exagerada e incontrolable, generando un estado protrombótico. También, se produce estímulo neuroendocrino directo, a través de la activación de receptores alveolares que estimulan vías aferentes simpáticas generando trastornos del ritmo cardíaco. Por último, se presenta la teoría de la translocación de partículas, creándose nanopartículas que atraviesan la barrera del alvéolo e ingresan al torrente sanguíneo perpetuando la cascada inflamatoria pulmonar o sistémica.²³

Este nuevo estado inflamatorio generado por residuos de carbono, metales, sulfato y nitrato, genera daño local y sistémico de diferentes orígenes. Hay evidencias que a mayor cantidad de partículas medidas en el aire, se observa mayor grosor de la pared carotídea y mayor calcificación coronaria con progresión a aterosclerosis.²⁴

FACTORES EMERGENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La exposición de recién nacidos a PM 2.5, se relacionó con expresión genética variada en niños y adolescentes, identificado varios puntos críticos en interactomas de módulos genéticos de relevancia para enfermedades cardiovasculares.²⁵

Por otra parte, se ha generado metilación de ADN en casos de altas exposiciones a ruidos de transportes y a contaminación del aire, produciendo respuesta inflamatoria no controlada, desarrollo celular y respuestas inmunitarias variables. Estos hallazgos contribuyen a aclarar las vías que relacionan estas exposiciones con las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.²⁶

La evidencia indica que existen asociaciones entre la exposición crónica a la contaminación del aire y la cognición global reducida, así como el deterioro en dominios cognitivos específicos, incluidas las habilidades visoespaciales. La incidencia de demencia también se ha asociado sistemáticamente con la exposición a la contaminación del aire, con evidencia de algunos cambios en los estudios de neuroimagen: reducción del volumen de materia blanca y materia gris, mayor volumen ventricular con cuerpos callosos más pequeños. A medida que se produce una mayor exposición a la contaminación del aire durante el embarazo y la niñez, resulta en un cuerpo caloso e hipocampo más pequeño, con una amígdala más grande y un núcleo accumbens reducido.²⁷

La bioquímica sanguínea también parece verse afectada por el ruido del tráfico y la contaminación del aire, resultando en aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. En dos grandes cohortes europeas (HUNT3, Lifelines) se evaluó la exposición al ruido del tráfico, utilizando una versión simplificada de la escala de evaluación del ruido en Europa (CNOSSOS-EU). También se estimó durante el estudio, la contaminación anual del aire ambiental. Al evaluar la química sanguínea se evidenciaron resultados en la bioquímica sanguínea alterados, con triglicéridos más altos y mayor número de glicemias alteradas en ayunas, proporcionando un posible vínculo entre el ruido del tráfico, la exposición prolongada al aire contaminado y el riesgo de enfermedad cardiometabólica.²⁸

Los entornos urbanos se caracterizan por exposiciones múltiples que pueden influir en el aumento del índice de masa corporal (IMC), sobre todo en los primeros años de vida. Hay estudios que evalúan relación entre la exposición a la contaminación del aire, las características de los espacios verdes y el entorno urbano, con modificaciones del IMC en los primeros 5 años de vida. Este estudio longitudinal utilizó datos de una base electrónica de historias clínicas de atención primaria en Cataluña (España), incluidos 79.992 niños nacidos entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2012 en áreas urbanas con posterior seguimiento hasta cumplir los 5 años de edad. Las exposiciones urbanas incluyeron contaminación del aire, material particulado, espacios verdes (Índice de vegetación de diferencia normalizada (NDVI) % de espacios verdes y entorno urbano.²⁹ Estas asociaciones fueron más fuertes durante los dos primeros meses de vida. Este gran estudio longitudinal sugiere que la exposición temprana a la contaminación del aire, los espacios verdes reducidos y las características del entorno, están asociados con aumento del IMC durante los primeros cinco años de vida.³⁰ Vivir más cerca del espacio verde, podría estar asociado con un menor riesgo de hipertensión, sobre todo en la senectud.³¹

Al evaluar la relación entre la densidad de espacios verdes en diferentes tamaños (300m, 500m, 1000m y 1500m) y los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión, colesterol alto y diabetes) se observaron resultados interesantes. Mostraron una relación entre la densidad de espacios verdes de 300 y 500 m con hipercolesterolemia y diabetes, y una asociación entre la densidad de espacios verdes dentro de las zonas de 1500 m con mejor control de la hipertensión. Estas asociaciones fueron significativas en las mujeres. Tales resultados pudieran llevar a la formulación de políticas para crear entornos más saludables y así reducir la carga de enfermedades cardiovasculares.³²

Si bien existe evidencia convincente de que las partículas finas causan mortalidad y morbilidad cardiovascular, existen muy pocas evidencias en países en vías de desarrollo y los datos disponibles se basan en poblaciones de países con ingresos

altos, lo que deja grandes incertidumbres. El proyecto CHAI (Cardiovascular Health effects of Air pollution in Andhra Pradesh, India) es un proyecto que busca establecer la relación entre la contaminación del aire por partículas de fuentes exteriores y domésticas con marcadores de aterosclerosis. El proyecto incluye la evaluación de exposición a partículas domésticas, integra información de GPS, cámaras portátiles. Contempla mediciones continuas de exposición del personal a partículas, para identificar las fuentes de contaminación y la población más susceptible. Tiene el potencial de hacer importantes contribuciones metodológicas que podrían ser aplicadas en investigaciones en países de Latinoamérica y el mundo.³³

A la hora de estimar la salud cardiovascular, debe incluirse el estudio de factores adicionales como la exposición al ruido y las temperaturas extremas, que producen una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio, sobre todo en varones mayores de 65 años. El ruido también se ha relacionado con mayor riesgo de hipertensión, cardiopatía isquémica, obesidad, resistencia a la insulina, insomnio, entre otros. Los sonidos de las grandes ciudades son cada vez más intensos y se prolongan durante las 24 horas del día, afectando la calidad de vida del ser humano.

Al analizar las investigaciones, incluidas las nuevas guías de la OMS de la región europea con respecto a los efectos de la exposición al ruido ambiental en la esfera cardio metabólica, se observó un riesgo relativo (RR) de 1,08 (IC del 95%: 1,01-1,15) para la asociación entre el ruido del tráfico y la incidencia de cardiopatía isquémica. También se evidenció asociación entre el ruido del transporte y las enfermedades cerebrovasculares, la diabetes y la obesidad.³⁴

Las fuentes de ruido originados por los medios de transporte humano incluyen sonidos producidos por aviones, ferrocarriles y tráfico por carretera. Estos influyen directamente en la calidad de vida relacionada con salud (CVRS). En el estudio SAPALDIA (estudio de cohortes suizo sobre contaminación del aire y enfermedades pulmonares y cardíacas en adultos) se exploran los componentes

de salud general y mental, observando que la exposición prolongada y continua al ruido generado por los medios de transporte, puede ser de importancia para el desarrollo de diversas enfermedades mentales y de origen cardiovascular, como la cardiopatía isquémica.³⁵

El cambio climático impulsado por las actividades humanas, ha aumentado las temperaturas anuales desde el año 1980. Sin embargo, es poco lo que se conoce sobre la asociación entre temperatura y mortalidad ni como se ha modificado la misma entre los grupos de población más susceptibles, víctimas del calentamiento global.

En general, en países como España, el cambio climático se ha producido en paralelo con una adaptación social, económica y cultural tanto a las altas como a las bajas temperaturas, lo que ha traído como consecuencia que no se produzcan grandes modificaciones con respecto a los riesgos y enfermedades atribuibles a las temperaturas extremas generadas por el cambio climático. Sin embargo, estudios epidemiológicos han informado asociaciones entre la mortalidad y la contaminación del aire ambiental sobre todo en ubicaciones geográficas con temperaturas extremas.³⁶

Además del tan necesario y urgente control de la contaminación ambiental, lumínica y sonora, podrían aplicarse estrategias que de alguna forma ofrezcan bienestar al ser humano. Las bondades de la música son reconocidas mundialmente como un método innovador para mejorar la calidad de vida, tanto desde el punto de vista emocional, psicológico e incluso físico.

Desde el Siglo XX hay registros y anécdotas de pacientes sobrevivientes de las guerras, que reportan que los que músicos académicos ofrecían su repertorio a los heridos en convalecencia ingresados en los hospitales.

Uno de los primeros programas de musicoterapia aplicados formalmente fue en el año de 1944, llevado a cabo por la Universidad Estatal de Michigan, USA. En el año 1988 se fundó la Asociación Americana de Musicoterapia, la cual se

ha encargado de desarrollar progresivamente el uso terapéutico de la música en rehabilitación, educación especial, en enfermedades psiquiátricas y cardiovasculares. Varias experiencias interesantes generadas en la Universidad de Massachusetts, y en ciudades como Gotemburgo y Madrid, aproximan a la música como un método eficiente para control de ansiedad, produciendo sensación de bienestar en el paciente, con mayor aceptación de los tratamientos que se aplican en la hospitalización. Esto probablemente relacionado con cambios neuroendocrinos, activación secundaria del óxido nítrico y mayor presencia de beta endorfinas, sobre todo al incluir la música académica.³⁷

En definitiva, el médico en su rol docente y como líder natural de su comunidad, tiene el deber de crear conciencia del daño ambiental a sus familiares, alumnos y pacientes, resaltando la importancia de cuidar a nuestro planeta; dando a conocer las consecuencias que provocamos los seres humanos a la fauna y flora de la tierra. La “nueva basura” mal dispuesta, formada por desechos electrónicos, productos no biodegradables, aunado a las mascarillas usadas por millones de personas debido a la pandemia, provocan daños irreversibles a nuestra vida y a nuestro vapuleado planeta.

Referencias

- World Health Organization. Cardiovascular diseases/ WHO, 2018. Available at: www.who.int/about_cvd 2020
- Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Ugel E, Duran M, Dávila E, Constantino R, García A, Mechanick JI, Marulanda MI. Factores de riesgo cardiometabólico en Venezuela. El estudio EVESCAM: una encuesta nacional transversal en adultos. *Prim Care Diabetes*. 4 de agosto de 2020; S1751-9918 (20) 30228-X. doi: 10.1016/j.pcd.2020.07.006. Publicación electrónica antes de la impresión. PMID: 32768283
- World Health Organization. Cardiovascular diseases WHO, 2018. Available at: www.who.int/priorities 2020.
- www.FEPREVA.org/boletines FEPREVA 2020/ Manual de la Fundación para el estudio, la prevención y el tratamiento de la Enfermedad Vasculat Aterosclerótica, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- Martín JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, et al. Nacimientos: datos finales para 2009. *Nat Vital Stat Rep* 2011; 60: 1–70.
- Bateman BT, Bansil P, Hernández-Díaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalencia, tendencias y resultados de la hipertensión crónica: una muestra nacional de ingresos por parto. *Am J Obstet Gynecol* 20 12; 206: 134.e1
- Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Resultados del embarazo en mujeres con hipertensión crónica: un estudio basado en la población. *J Reprod Med* 2007; 52: 1046–51
- Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Manejo de la hipertensión crónica leve durante el embarazo: una revisión. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 849-6
- Hemmelgarn BR, McAlister FA, Grover S, Myers MG, McKay DW, Bolli P et al. The 2006 Canadian Hypertension Education program. Recommendations for the management Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2006;22:573–81
- German et al, Endothelial dysfunction a link among preeclampsia recurrent pregnancy loss and future cardiovascular event. *Hypertension* 2007; 49: 90-95
- Jonsdottir Death rates from ischemic heart diseases in women with history of hipertensión in pregnancy *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 772-776
- Pramparo, P et al. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica las principales conclusiones del estudio CAR-MELA y de los subestudios <https://www.researchgate.net/publication/262592439>
- World Health Organization. Air Pollution. WHO, 2018. Available at: <http://www.who.int/airpollution/en/> Accessed August 23, 2018
- Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet Review Lancet* 2018 Feb 3;391(10119):462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0. E
- Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 23;72(17):2054-2070
- Bell, M., Samet, J., y Dominici, F., Time-series studies of particulate matter. *Annual Review of Public Health*. 2004, Palo Alto., Vol. 25; p.247-280.
- Fang, G.C., Chang, C.N., Chu, C.C et al. Characterization of particulate, metallic elements of TSP, PM2.5 and PM2.5-10 aerosols at a farm sampling site in Taiwan Taichung. *The Science of the Total Environment*, 308, 157-166.
- EPA – Environmental Protection Agency–. User’s guide to SDM a shoreline dispersion model. Office of Air Quality Planning and Standards Emissions, Monitoring, and Analysis Division. 1998. EPA-450/4-88-017.
- Toro, M., Ramírez, J., Quiceno, R., y Zuluaga, C. Cálculo de la emisión vehicular de contaminantes atmosféricos en la ciudad de Medellín mediante factores de emisión CORINAIR. Grupo de Investigaciones Ambientales – GIA. Universidad Pontificia Bolivariana. 2001 *Revista Acodal*, 191, 42-49.
- García, M., y Carreras, H. Análisis de la genotoxicidad de material particulado recolectado en dos ciudades de la Provincia de Córdoba, Argentina, mediante el ensayo de micronucleus. 2008 *Theoria*, 17(1), 33-40
- Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al., ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36:83–93b
- Kalpna Balakrishnan et al: State-Level Disease Burden Initiative Air Pollution Collaborators, The Lancet Planetary Health: The impact of air pollution on deaths, disease burden, and life expectancy across the states of India: the Global Burden of Disease Study 2017 Volume 3, Issue 1, January 2019, Pages e26-e39 [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30261-4)
- Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. The global threat of outdoor ambient air pollution to cardiovascular health: time for intervention. *JAMA Cardiol* 2017;2:353–4.
- David E Newby, Pier M Mannucci, Grethe S, Dile: Expert Position paper on Air Pollution and Cardiovascular Disease *Eur Heart Journal* 458: 83-93
- Merid SK, Bustamante et al: Integration of gene expression and DNA methylation identifies epigenetically controlled modules

- related to PM2.5 exposure. Pubmed
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33212358> doi 10.1016/j.envint.2020.106248 Environ Int: 2021 Jan;146:106248.
26. Eze IC, Jeong A, Schaffner E et al. -Genome-Wide DNA Methylation in Peripheral Blood and Long-Term Exposure to Source-Specific Transportation Noise and Air Pollution: The SAPALDIA Study. *Environmental Health Perspectives* 2020; 128(6): 67003 Pubmed
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32484729> doi 10.1289/EHP6174
27. Delgado-Saborit JM, Guercio V et al, A critical review of the epidemiological evidence of effects of air pollution on dementia, cognitive function and cognitive decline in adult population. *Science Of The Total Environment* 2020; 757: 143734 Pubmed
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33340865> doi 10.1016/j.scitotenv.2020.143734
28. Lubczynska MJ, Muetzel Air pollution exposure during pregnancy and childhood and brain morphology in preadolescents. *Environmental Research* 2020;: 110446 Pubmed
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33221303> doi 10.1016/j.envres.2020.110446
29. Cai Y, Hansell AL, Blangiardo M Long-term exposure to road traffic noise, ambient air pollution, and cardiovascular risk factors in the HUNT and lifelines cohorts. *European Heart Journal* 2017; 38(29): 2290 – 2296 Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28575405> doi 10.1093/eurheartj/ehx263
30. de Bont J, Hughes R, Tilling K, Early life exposure to air pollution, green spaces and built environment, and body mass index growth trajectories during the first 5 years of life: A large longitudinal study. *Environmental Pollution* 2020; 266(0): 115266 Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32745901> doi 10.1016/j.envpol.2020.115266
31. Bauwelinck M, Zijlema WL, Bartoll. Residential urban greenspace and hypertension: A comparative study in two European cities. *X Environmental Research* 2020; 191: 110032 Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32814106> doi 10.1016/j.envres.2020.110032
32. Plans E, Gullón P, Cebrecos A Density of Green Spaces and Cardiovascular Risk Factors in the City of Madrid: The Heart Healthy Hoods Study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2017; 220(6): 1081 - 1088 Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31817351> doi 10.3390/ijerph162449182810
33. Tonne C, Salmon M, Sánchez M Integrated assessment of exposure to PM2.5 in South India and its relation with cardiovascular risk: Design of the CHAI observational cohort study. Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28606699> doi 10.1016/j.ijheh.2017.05.005
34. Kempen EV, Casas M, Pershagen G, Foraster M International Journal of Environmental WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Cardiovascular and Metabolic Effects: A Summary. *Research and Public Health* 2018; 15(2) Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29470452> doi 10.3390/ijerph15020379
35. Cerletti P, Eze IC, Schaffner E, Foraster. The independent association of source-specific transportation noise exposure, noise annoyance and noise sensitivity with health-related quality of life. *M Environment International* 2020; 143: 105960 -Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32682053> doi 10.1016/j.envint.2020.105960
36. Chen K, Wolf K, Breitner S, Gasparrini Two-way effect modifications of air pollution and air temperature on total natural and cardiovascular mortality in eight European urban areas. *UF&HEALTH Study Group. A Environment International* 2018; 116: 186 – 196 Pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29689465> doi 10.1016/j.envint.2018.04.021
37. Cortés Barragán R, Maqueda Blasco J, Revisión sistemática y evidencia sobre exposición profesional a ruido y efectos extra-auditivos de naturaleza cardiovascular. *Medicina y Seguridad del Trabajo* versión On-line ISSN 1989-7790 versión impresa ISSN 0465-546X *Med. segur. trab.* vol.55 no.215 Madrid abr./jun. 2009