

Artículo de revisión

Medioambiente y salud cardiovascular: causas, consecuencias y oportunidades en prevención y tratamiento



Jordi Bañeras^{a,b}, Josep Iglesias-Grau^c, María Téllez-Plaza^d, Vicente Arrarte^e, Néstor Báez-Ferrer^f, Begoña Benito^{a,b}, Raquel Campuzano Ruiz^g, Alberto Cecconi^h, Alberto Domínguez-Rodríguez^{b,f}, Antonio Rodríguez-Sinovas^{a,b}, Francisco Ujuetaⁱ, Carlos Vozzi^j, Gervasio A. Lamas^{i,k} y Ana Navas-Acién^{l,*}

^a Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^c Centre ÉPIC and Research Center, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canadá

^d Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, Alicante, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad Europea de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

ⁱ Columbia University Division of Cardiology, Mount Sinai Medical Center, Miami Beach, Florida, Estados Unidos

^j Departamento de Cardiología, Instituto Vozzi, Rosario, Argentina

^k Department of Medicine, Mount Sinai Medical Center, Miami Beach, Florida, Estados Unidos

^l Department of Environmental Health Sciences, Columbia University Mailman School of Public Health, Nueva York, Estados Unidos

Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2022

Aceptado el 4 de mayo de 2022

On-line el 8 de julio de 2022

Palabras clave:

Cardiología ambiental

Contaminación atmosférica

Material particulado

Medioambiente

Metales

RESUMEN

El medioambiente es un gran determinante de la salud cardiovascular. La cardiología ambiental estudia la contribución de las exposiciones ambientales con el objetivo de minimizar las influencias nocivas de la contaminación y promover la salud cardiovascular mediante estrategias preventivas o terapéuticas específicas. La presente revisión se centra en el material particulado y los metales, contaminantes con la evidencia científica más sólida, e incluye las posibles intervenciones. La legislación, la mitigación y el control de los contaminantes en el aire, el agua y los alimentos y las políticas ambientales de espacios cardiosaludables son medidas clave para la salud cardiovascular. Entre las estrategias individuales, cabe reseñar la quelación de metales divalentes como el plomo y el cadmio, que solamente pueden eliminarse del cuerpo vía quelación. El ensayo clínico TACT (NCT00044213) demostró el beneficio cardiovascular en pacientes con un infarto de miocardio previo, especialmente en los diabéticos. Actualmente, el ensayo TACT2 (NCT02733185) está reproduciendo los resultados del TACT en personas con diabetes. Datos de Estados Unidos y Argentina también han mostrado la posible utilidad de la quelación en la enfermedad arterial periférica grave. Más investigación y acción en cardiología ambiental podría contribuir sustancialmente a mejorar la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Environment and cardiovascular health: causes, consequences and opportunities in prevention and treatment

ABSTRACT

The environment is a strong determinant of cardiovascular health. Environmental cardiology studies the contribution of environmental exposures with the aim of minimizing the harmful influences of pollution and promoting cardiovascular health through specific preventive or therapeutic strategies. The present review focuses on particulate matter and metals, which are the pollutants with the strongest level of scientific evidence, and includes possible interventions. Legislation, mitigation and control of pollutants in air, water and food, as well as environmental policies for heart-healthy spaces, are key measures for cardiovascular health. Individual strategies include the chelation of divalent metals such as lead and cadmium, metals that can only be removed from the body via chelation. The TACT (Trial to Assess Chelation Therapy, NCT00044213) clinical trial demonstrated cardiovascular benefit in patients with a previous myocardial infarction, especially in those with diabetes. Currently, the TACT2 trial (NCT02733185) is replicating the TACT results in people with diabetes. Data from the United States and Argentina have also shown the potential usefulness of chelation in severe peripheral arterial disease.

Keywords:

Environmental cardiology

Air pollution

Particulate matter

Environment

Metals

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: an2737@cumc.columbia.edu (A. Navas-Acién).

More research and action in environmental cardiology could substantially help to improve the prevention and treatment of cardiovascular disease.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ECV: enfermedades cardiovasculares
 IM: infarto de miocardio
 MP: material particulado

CONCEPTO DE CARDIOLOGÍA AMBIENTAL

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), primera causa de hospitalización y muerte en la mayor parte del mundo, se desarrollan como resultado de complejas interacciones entre los genes y el entorno. La brecha manifiesta entre la incidencia de ECV y la identificación de los factores de riesgo ha dirigido el interés de la comunidad científica hacia el estudio de factores de riesgo adicionales, sobre todo los modificables como los relacionados con el ambiente^{1–13}.

En el siglo xx se observaron efectos a corto y largo plazo de la contaminación atmosférica en relación con notables aumentos de la morbimortalidad cardiovascular^{14–17}. El análisis sistemático del aumento de la morbimortalidad cardiovascular coincidiendo con aumentos de la contaminación atmosférica en numerosas ciudades en Estados Unidos^{18,19}, junto con la evidencia de la relación entre metales como el mercurio y el riesgo de infarto de miocardio (IM)²⁰ y el plomo y la mortalidad cardiovascular²¹, constituyó el punto de partida para que a inicios de los años dos mil apareciera el concepto de «cardiología ambiental» en un artículo publicado en *Environmental Health Perspectives*, una revista influyente en el campo de las ciencias de la salud ambiental⁴.

Se ha demostrado en estudios epidemiológicos un aumento consistente del riesgo de ECV en relación con la exposición a corto y largo plazo de las concentraciones de partículas contaminantes en el ambiente, y el sistema cardiovascular es el más afectado^{2,4,8,22}. Se han descrito varias vías fisiopatológicas plausibles, como el aumento de la coagulación, la trombosis, la propensión a las arritmias, la vasoconstricción arterial aguda, las respuestas inflamatorias sistémicas y el fomento crónico de la aterosclerosis^{1,10,11,23–42}. Estos efectos se han relacionado con la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca congestiva, el IM, las arritmias ventriculares malignas, la vulnerabilidad de la placa, la trombosis aguda, el ictus, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial^{5,8,9,43–45}. En este marco, el estudio más amplio sobre la influencia de la carga de enfermedad en el mundo ha señalado que la contaminación atmosférica es el cuarto factor de riesgo después de la hipertensión arterial, el tabaquismo y los riesgos dietéticos, por delante incluso de la hipercolesterolemia³. El 50% de los 6,7 millones de muertes atribuibles a la contaminación atmosférica en 2019 se deben a ECV³. A escala individual, en el mundo las personas perderían de media 1,7 años de vida por la exposición a contaminación atmosférica antropogénica, y si se incluyen fuentes que no son fácilmente prevenibles, como el polvo del desierto o los fuegos naturales, la pérdida aumentaría a 2,9 años⁴⁶.

¿Qué es la cardiología ambiental?

La exposición a la contaminación ambiental, que incluye sustancias químicas como el material particulado de diámetro

aerodinámico $\leq 2,5 \mu\text{m}$ (MP2,5), los metales y algunos compuestos orgánicos y la contaminación acústica, contribuye al riesgo de ECV. A falta de una definición universal, proponemos definir la cardiología ambiental como la ciencia interdisciplinaria que estudia la contribución de las exposiciones ambientales en las ECV con el objetivo de desarrollar estrategias preventivas o terapéuticas específicas para minimizar las influencias nocivas de la contaminación del medioambiente y promover la salud cardiovascular. Esta revisión se centra en MP y metales, los contaminantes de los que se dispone de la evidencia científica más sólida.

EVIDENCIA CLÍNICA

Contaminación atmosférica

¿Cuáles son los efectos de la contaminación en nuestra salud? Los eventos clínicos asociados con la contaminación atmosférica están ampliamente descritos^{2,7,8}. Parece que no existe un umbral de contaminación mínimo de seguridad e incluso la relación podría ser supralineal, es decir, mayor efecto adverso con cambios de contaminación en grados de exposición más bajos que cuando los mismos cambios ocurren con mayor exposición^{47,48}.

La contaminación atmosférica, además de asociarse con incrementos de hospitalizaciones por cardiopatía isquémica, fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca², se ha relacionado con ingresos por disecciones de aorta⁴³ y con participar en la génesis de las cardiopatías congénitas⁴⁹. También hay datos que relacionan la contaminación atmosférica y la enfermedad arterial periférica, como resumió un informe reciente de la *American Heart Association*⁵⁰. El estado proinflamatorio generado por la contaminación atmosférica contribuye a un peor pronóstico en pacientes con ECV^{45,51}.

La exposición a mayor contaminación atmosférica aumenta la mortalidad^{8,17,18,21,45,47}. Aunque clásicamente se ha atribuido mayor mortalidad cardiovascular independientemente de la composición de los contaminantes²³, datos recientes muestran que las partículas ricas en metales y ácidos son más tóxicas⁵². El aumento de la mortalidad diaria por ECV con un aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en el promedio de 2 días de la concentración de MP2,5 fue del 0,55%⁵³. Incluso la exposición a MP de polvo del desierto se ha relacionado con el aumento de la mortalidad cardiovascular el día antes y el mismo día de la exposición⁵⁴.

El MP es una mezcla de sustancias con distintas toxicidades que incluye hollín, hidrocarburos, compuestos de azufre y nitrógeno, polvo y un cóctel de metales como el arsénico, el cadmio y el níquel. Muchos contaminantes forman partículas suspendidas en el aire que pueden inhalarse. Estas partículas pueden proceder de fuentes naturales (incendios forestales, aerosoles marinos, erupciones volcánicas, polvo del desierto) o fuentes humanas (actividades industriales, transporte, sistemas de calefacción y combustión de productos fósiles en general) y se clasifican por su tamaño, que es un importante factor de sus efectos adversos.

Las partículas gruesas comprenden las de diámetro entre $> 2,5$ y $\leq 10 \mu\text{m}$ y se depositan en las partes altas de las vías respiratorias. Las partículas finas (MP2,5) se depositan en las partes más profundas de los pulmones, pasan al torrente sanguíneo y suelen proceder de actividades humanas como la quema de madera, la industria, la construcción, los automóviles y el sector del

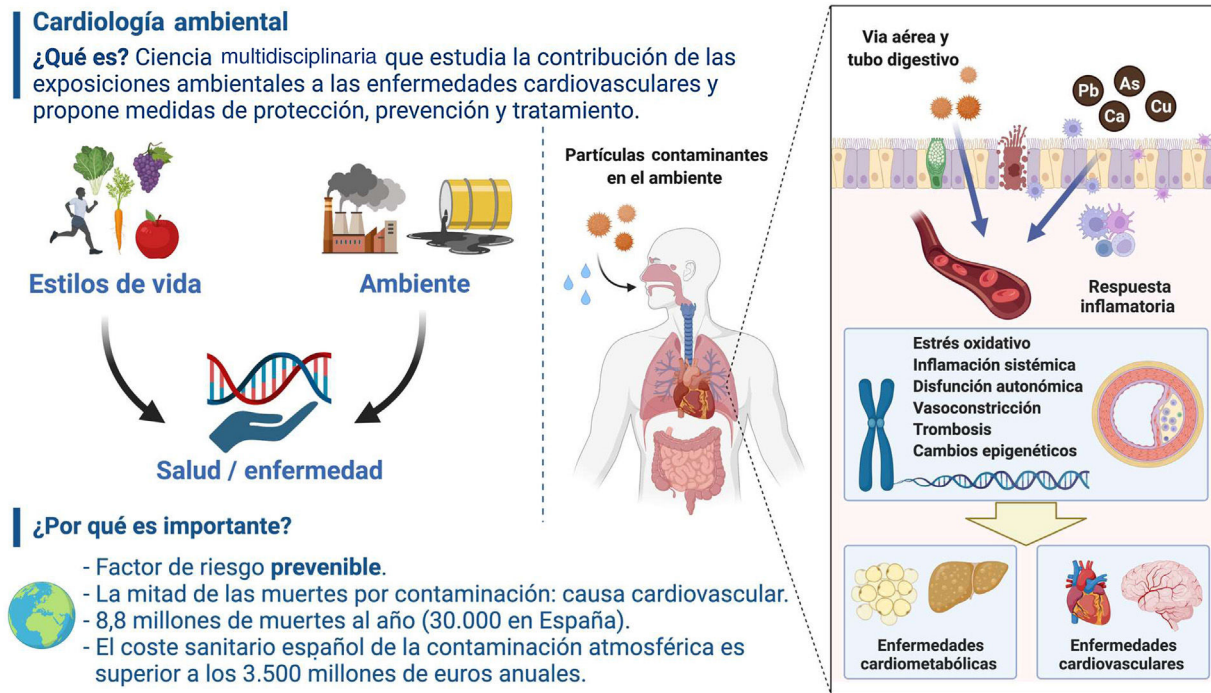


Figura 1. Figura central. Definición y relevancia de la cardiología ambiental.

transporte en general (figura 1). Los incendios forestales también son una fuente, así como el polvo de los hogares y el humo de los cigarrillos y la cocina. Las partículas ultrafinas (diámetro $\leq 0,1 \mu\text{m}$ [MP0,1]) las emiten también los automóviles, especialmente los motores diésel, y también pueden acceder fácilmente a la circulación sistémica. La quema de combustibles fósiles para calentar y cocinar también genera partículas ultrafinas.

Metales pesados

Un número creciente de estudios epidemiológicos, sustentados por evidencia experimental y estudios toxicológicos, indican que la exposición a metales aumenta el riesgo de ECV. En un estudio reciente en Estados Unidos con más de 9.000 individuos, los participantes con gran exposición a metales pesados (plomo y cadmio) tuvieron una mortalidad por ECV 1,63 veces mayor que los participantes con poca exposición⁵⁵. Una cohorte de 3.600 participantes del *Strong Heart Study*, en poblaciones de aborígenes norteamericanos con exposición a arsénico en el agua de bebida, registró mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas (*hazard ratio* = 1,28 por cada aumento del intervalo intercuartílico de arsénico en orina)⁵⁶. En el *Strong Heart Study*, la mayor exposición al cadmio también se asoció con mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular⁵⁷.

Los metales ambientales son ubicuos y las poblaciones están crónicamente expuestas a través de los alimentos, el aire, el humo del tabaco y el agua de bebida en algunas zonas; por lo tanto, el impacto potencial de esta exposición en la salud pública es considerable. En Estados Unidos, el 32% de la disminución de las tasas de mortalidad cardiovascular observada entre 1988 y 2004 se pudo explicar por la disminución de la exposición al plomo y el cadmio, ajustando por los factores de riesgo tradicionales⁵⁸.

Varios estudios en poblaciones españolas han mostrado la relación entre biomarcadores de metales y diferentes resultados

relacionados con el riesgo cardiovascular^{9,44,59,60}. En el Estudio Horteiga, una muestra de la población general de Valladolid, las concentraciones de cobre, zinc, antimonio, cadmio, cromo y vanadio se asociaron con ECV incidente durante 13 años de seguimiento^{9,12}. En el estudio de los trabajadores de Aragón (cohorte AWHs, *Aragon Workers' Health Study*)⁶¹, con unas concentraciones de metales en orina similares a las del Estudio Horteiga, las altas concentraciones en orina de arsénico inorgánico, cadmio, titanio y, quizá, antimonio se asociaron con diferentes grados de aterosclerosis subclínica⁴¹.

El estudio en la cohorte AWHs tiene especial interés, ya que los estudios previos generalmente se habían limitado a las arterias carótidas, pero no estudiaban territorios vasculares como el femoral y el coronario. La exposición a arsénico se ha asociado con un aumento del grosor intimomedial carotídeo en un estudio de Bangladesh⁶² y en el *Strong Heart Study*⁶³. También se ha hallado asociación directa entre las concentraciones sanguíneas de cadmio y el grosor intimomedial carotídeo en mujeres austriacas¹¹, y con la prevalencia de placa aterosclerótica en un estudio en Suecia^{10,42}. En el estudio AWHs, el arsénico y el cadmio se asociaron con la presencia de placa en carótidas, pero además el cadmio y el titanio con placa en femorales y el titanio y posiblemente el cadmio y el antimonio con el calcio coronario. Las asociaciones se mantuvieron tras el ajuste por otros metales y factores de riesgo clásicos⁶¹.

Los metales podrían ayudar a la identificación temprana de individuos en riesgo por su exposición, la que haría posible implementar medidas individualizadas antes de los eventos clínicos. Un ensayo clínico aleatorizado en el que se evaluó la administración de un quelante de metales pesados, conocido como etilendiaminotetraacetato (EDTA) disódico, frente a placebo en pacientes con IM previo supuso una mejora del evento combinado primario (tiempo hasta muerte por cualquier causa, IM recurrente, revascularización coronaria, hospitalización por angina o ictus) en el grupo de intervención (*hazard ratio* = 0,82)⁶⁴. El subgrupo de pacientes diabéticos tuvo mayor beneficio aún, con una reducción del riesgo del 41%⁶⁵.

EVIDENCIA DE ESTUDIOS MECANÍSTICOS

La contaminación atmosférica accede al organismo a través de los alveolos y promueve el desarrollo de ECV mediante la activación de distintos mecanismos, como inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo, disfunción autonómica y trombogenicidad⁸. Otros contaminantes pueden llegar por vía digestiva a través del agua o la bebida.

El incremento de la inflamación se asocia con eventos isquémicos, arritmias, insuficiencia cardíaca y descontrol de los factores de riesgo cardiovascular. La contaminación atmosférica promueve la producción de interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva, marcadores inflamatorios asociados con mayor riesgo de ECV²⁴. La exposición a mayor contaminación ambiental en las 24 h previas al ingreso modula el perfil inflamatorio en pacientes con IM. La mayor exposición aguda a dióxido de azufre, un gas vinculado con la combustión de combustibles fósiles y la actividad industrial, se ha asociado con IM de mayor tamaño con mayor actividad leucocitaria²⁵.

La exposición crónica a gran contaminación atmosférica se ha asociado con la génesis y la vulnerabilidad de las placas coronarias con valores muy por debajo de los límites establecidos por la Unión Europea (MP2,5 anual < 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). La tomografía de coherencia óptica mostró una mayor prevalencia de fibroateromas de capa fina e infiltrados macrófagos en los pacientes con síndrome coronario agudo expuestos a mayores concentraciones anuales de MP2,5²⁶. Incluso dentro de los grados de exposición recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) antes de 2021 (MP2,5 anual < 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, actualmente MP2,5 anual < 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), los valores más altos se asocian con mayor actividad leucocitaria arterial y de la leucopoyesis medidas mediante captación de ¹⁸F-FDG, que a su vez se asocian con eventos cardiovasculares en el seguimiento de los pacientes²⁷.

El estrés oxidativo también tiene un papel prominente en los efectos patogénicos de la contaminación ambiental, tanto vasculares como miocárdicos²⁸. Estudios epidemiológicos y de exposición controlada han demostrado asociaciones positivas entre concentraciones de MP2,5 y los de diversos biomarcadores de estrés oxidativo plasmáticos o urinarios²⁹, incluidos aumentos de las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), un marcador de peroxidación lipídica³⁰. El papel del estrés oxidativo en el daño endotelial está respaldado por datos de modelos animales. La exposición controlada y de corta duración al humo de diésel en concentraciones similares a las detectadas en el ámbito urbano produce una disfunción transitoria de la microcirculación³². La inhalación de partículas del diésel causa disfunción endotelial en ratas, efecto que se revierte mediante tratamiento con quelantes de radicales libres de oxígeno³³. El estrés oxidativo, además, tiene un papel importante en el miocardio. Cardiomiocitos aislados de rata expuestos a partículas de diésel presentaron una reducción en la contractilidad que se atenuó mediante antioxidantes³⁴. En otro experimento en roedores, la exposición a partículas de diésel aumentó la susceptibilidad al daño miocárdico inducido por isquemia-reperusión, efecto asociado con generación local de radicales libres de oxígeno y citocinas proinflamatorias³⁵. En ratas, la exposición prolongada a MP2,5 causa daño en las células miocárdicas, con alteraciones ultraestructurales y de infiltrado inflamatorio³⁶, y alteraciones mitocondriales³⁷ que conducen a remodelado e hipertrofia³⁸.

Varios contaminantes ambientales (p. ej., el plomo) pueden causar disfunción autonómica y desencadenar arcos reflejos que alteran la frecuencia cardíaca y favorecen las arritmias³⁹. En la mayoría de los estudios epidemiológicos se han descrito asociaciones negativas entre diferentes índices de variabilidad del ritmo cardíaco y las concentraciones de MP2,5 y otros contaminantes⁴⁰, que podrían relacionarse con la mayor incidencia de arritmias

descritas en pacientes con IM⁴⁵. Además, se ha propuesto la participación de la proteína cinasa II dependiente de calcio y calmodulina (CaMKII) en estos efectos proarrítmicos⁶⁶. Estos mecanismos se han involucrado también en la toxicidad vascular de los metales como el cadmio y el plomo⁶⁷. El plomo, por ejemplo, puede sustituir al calcio en la calmodulina. Este mecanismo se ha relacionado con la regulación de la sintasa del óxido nítrico, lo cual afecta a la producción del óxido nítrico, que es clave en la función endotelial y la inhibición de la agregación plaquetaria⁶⁸.

El MP y los constituyentes gaseosos de la contaminación atmosférica también favorecen la aparición de trombos⁶⁹. La evidencia disponible indica que la exposición aguda a MP2,5 induce un desplazamiento en el balance hemostático hacia un estado protrombótico. Este se ha asociado con elevaciones en biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación y con activación plaquetaria, así como con reducciones en la fibrinólisis⁶⁹. Por otro lado, la exposición a partículas ultrafinas aumenta la formación de factor XIIIa *in vitro*, mientras que la formación de trombina tras dicha exposición se inhibe en animales deficientes en este factor, lo que indica una modulación directa de la vía intrínseca de la coagulación⁷⁰.

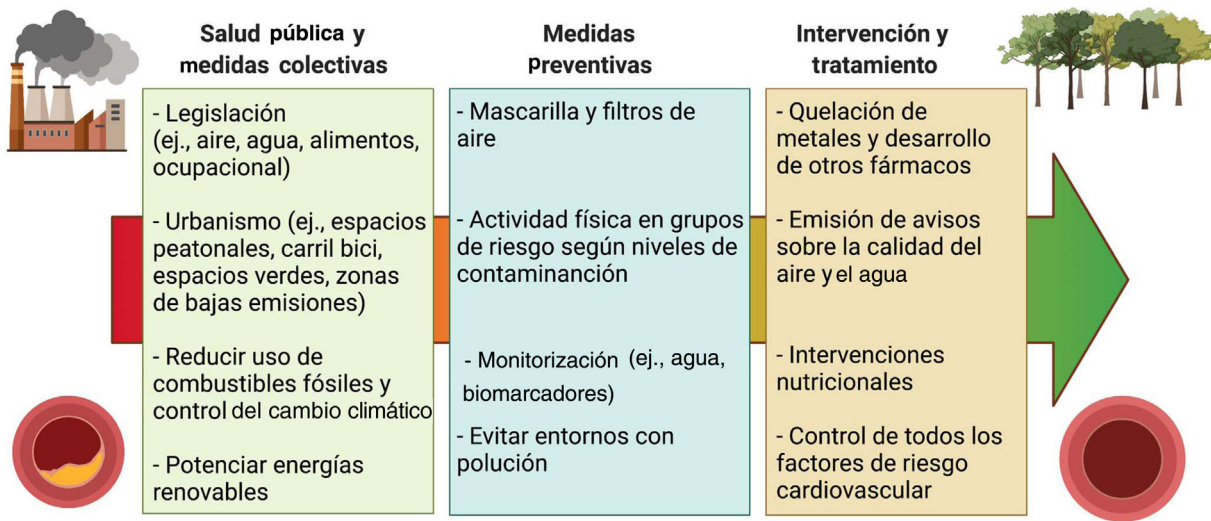
Múltiples estudios han relacionado la exposición a metales con biomarcadores de estrés oxidativo^{67,71} y patrones metabólicos⁷² y epigenéticos^{73,74}. Asimismo, un área de interés creciente es el de las interacciones gen-ambiente, ya que, además de ayudar a la identificación temprana de individuos que podrían beneficiarse de estrategias de prevención intensificadas, pueden apuntar a mecanismos biológicos que ayuden a entender mejor el papel del medioambiente en la ECV y ampliar el panel de estrategias para la prevención y el control de estas enfermedades.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Ante todo esto, ¿qué se puede hacer? Las medidas de salud pública, mediante legislación y medidas de mitigación y control de los contaminantes ambientales, son estrategias fundamentales para minimizar la contaminación del aire, el agua y los alimentos con compuestos tóxicos y proteger a las poblaciones de los efectos nocivos de estas sustancias en la salud cardiovascular (figura 2). Con el fin de motivar estas medidas, la OMS impulsó en septiembre de 2021 una nueva guía de calidad del aire que recomienda a los países que establezcan un límite anual de MP2,5 de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y un límite diario de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Estas recomendaciones están muy por debajo de los límites establecidos legalmente en la Unión Europea, Estados Unidos y la gran mayoría de los países. En España y muchos países de Latinoamérica, la gran mayoría de las ciudades tienen niveles de contaminación atmosférica muy por encima de las recomendaciones de la OMS e incluso de los límites establecidos por los propios países. Como estrategia colectiva, por lo tanto, es necesario realizar un esfuerzo legislador y de implementación de la legislación para cumplir con las recomendaciones de la OMS. Las políticas ambientales que tienen efectos globales en la disminución de las concentraciones de contaminantes son, por ejemplo, el diseño óptimo de carriles bici y espacios peatonales, la promoción del transporte público, medidas para reducir las emisiones de combustible y otros gases tóxicos y una nueva legislación para la construcción de edificios de viviendas y oficinas sostenibles, la prohibición y la eliminación de sistemas antiguos de calefacción altamente contaminantes y potenciar los espacios verdes.

Por otra parte, las estrategias de prevención individual (figura 2) pueden incluir barreras respiratorias, que podrían ser una opción en ambientes exteriores. Aun así, los protectores respiratorios como las mascarillas de gasa, algodón, quirúrgicas y de tela aún no están validados para reducir la exposición a MP2,5, por lo que no se recomiendan en este sentido. Sin embargo, otros tipos de equipo de

¿Qué podemos hacer? Estrategias ambientales para la salud cardiovascular



La **Cardiología Ambiental** estudia la contribución de las exposiciones ambientales a las enfermedades cardiovasculares y **propone medidas de protección, prevención y tratamiento**.

Figura 2. Estrategias ambientales para la salud cardiovascular.

protección personal, como las máscaras faciales con respirador (p. ej., máscara N95), están validadas y diseñadas específicamente para filtrar el 95% de las partículas, incluido el MP2,5. Aun así, no se ha demostrado que ninguna intervención personalizada para reducir la exposición a la contaminación reduzca los eventos cardiovasculares²². Son necesarios más estudios para evaluar la efectividad de este tipo de barreras individuales.

En ambientes de interior, las concentraciones de MP2,5 se pueden reducir con sistemas de purificación de aire de alta eficiencia en el aire acondicionado de los hogares. Aunque se ha señalado el impacto de estos sistemas en la reducción de biomarcadores inflamatorios y trombogénicos circulantes y de la presión arterial⁷⁵, la evidencia es insuficiente, lo que desalienta las afirmaciones sobre los beneficios cardiovasculares de los purificadores de aire⁷⁶. Por otra parte, proporcionar información en tiempo real de los niveles de contaminación atmosférica puede ser una forma de proteger la salud pública en determinadas circunstancias⁷⁷. Sin embargo, falta evidencia para ver el impacto clínico de esta intervención y a quién puede beneficiar.

La dieta también puede tener un impacto en el efecto de la contaminación ambiental en nuestra salud. En este sentido, los suplementos dietéticos con ácidos grasos omega 3 se han asociado con beneficios cardiovasculares subclínicos a corto plazo ante la exposición a MP2,5⁷⁸, y los suplementos con vitamina B (ácido fólico, B₆, B₁₂) han mostrado un posible beneficio para mitigar los efectos de MP2,5 en inflamación y disfunción cardíaca autonómica en estudios piloto⁷⁹. Los suplementos con ácido fólico también han mostrado capacidad para eliminar el arsénico más rápidamente del cuerpo y disminuir su toxicidad⁸⁰.

En relación con el ejercicio físico en zonas con alta contaminación atmosférica, la interacción depende de múltiples mecanismos. Los estudios de modelos de salud pública han estimado que, en la mayoría de las situaciones, los beneficios de la actividad física superan a los riesgos de la contaminación⁸¹, aunque la

evidencia es insuficiente para personas afectas de factores de riesgo o ECV establecidas⁸².

En lo referente al tratamiento, la investigación se ha dirigido a la eliminación de metales en el organismo. El cadmio y el plomo, cationes divalentes, disponen de quelantes con alta afinidad como el EDTA y sus sales EDTA disódico y EDTA cálcico disódico. Hasta la fecha, varios estudios han demostrado que la administración intravenosa de EDTA disódico aumenta la excreción urinaria de metales tóxicos, incluidos el cadmio y el plomo^{83–85}. Arenas et al. publicaron los resultados obtenidos con la administración de una infusión de EDTA disódico en pacientes con antecedentes de IM, lo cual resultó en un aumento del 71% en el total de excreción urinaria de metales en comparación con el valor inicial, con un efecto sustancial en el plomo (el 3.835% de aumento) y el cadmio (el 633% de aumento)⁸³. La alta excreción de estos metales tras la administración de EDTA refleja la exposición acumulada a lo largo de los años a estos metales a través de diversas fuentes (contaminación atmosférica, agua, tabaco, contaminación del suelo y de los alimentos, y otras) y la dificultad de eliminar estos metales que son tóxicos pero con gran parecido a metales esenciales como el calcio y el zinc, a los que reemplazan en numerosas proteínas y enzimas.

El *Trial to Assess Chelation Therapy* (TACT) fue un ensayo clínico a doble ciego, controlado con placebo y factorial 2 × 2 que evaluó los riesgos y beneficios de 40 infusiones de EDTA disódico en comparación con un placebo en 1.708 participantes con antecedentes de IM. Se siguió a los pacientes durante 5 años. Este ensayo demostró una reducción significativa del 18% (p = 0,035) del objetivo primario combinado de muerte, IM, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y hospitalización por angina⁶⁴. El beneficio fue más evidente en los pacientes con antecedentes de diabetes, con una reducción del 41% del riesgo relativo del objetivo cardiovascular combinado (p < 0,001) y una reducción del 43% en la mortalidad por todas las causas



Figura 3. Fotos de pacientes con enfermedad arterial periférica grave al inicio y tras repetidas infusiones del agente quelante EDTA (etilendiaminotetraacetato) disódico de un paciente de Miami, Estados Unidos (A, reproducido con permiso de Arenas et al.⁸⁷) y Rosario, Argentina (B, reproducido con permiso de Ujueta et al.⁸⁸).

Tabla 1
Biomarcadores de metales asociados con enfermedad cardiovascular

Metal	Muestra	Vida media	Método	Información adicional	Posible valor de referencia*
Arsénico	Orina	1 a 30 días según la especie	Espectrometría de masas con cromatografía líquida para la separación de especies	Evitar consumo de pescado en días previos a la toma de la muestra	10 µg/l (primera orina de la mañana)
Cadmio	Sangre Orina	30 a 100 días Décadas	Espectrometría de masas (sangre y orina)	Los fumadores tienen valores elevados	1 µg/l 1 µg/l (primera orina de la mañana)
Plomo	Sangre Hueso	30 a 100 días Décadas	Espectrometría de masas (sangre) Fluorescencia por rayos X (hueso)	La sangre es el marcador habitual, en hueso se usa para investigación	3,5 µg/dl (sangre)

* Del arsénico, concentración en orina según la correspondencia con el límite en agua; del cadmio, valores alrededor de 3 veces la media geométrica en sangre y orina en la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)⁵⁵, claramente relacionados con su grado de toxicidad; la concentración sanguínea de plomo se basa en la recomendación de los *Centers for Diseases Control and Prevention* para niños y embarazadas, cifras claramente relacionadas con enfermedad cardiovascular.

($p = 0,011$)⁶⁵. Actualmente, el ensayo clínico TACT2 (NCT02733185) está reproduciendo los resultados del TACT en personas con diabetes. Los resultados del TACT2 estarán disponibles alrededor de finales de 2023. En un metanálisis reciente, el beneficio más claro del tratamiento con EDTA parece ser para los pacientes con diabetes y enfermedad arterial periférica⁸⁶. En efecto, hay varios casos publicados de beneficio espectacular en pacientes con enfermedad arterial periférica grave en Estados Unidos⁸⁷ y Argentina⁸⁸ (figura 3). En el futuro se podría desarrollar quelantes de metales por vía oral o más fáciles de administrar. Por ejemplo, ahora hay un quelante oral, conocido como *succimer* o ácido dimercaptosuccínico (DMSA) que se ha usado fundamentalmente para tratar el saturnismo (intoxicación por plomo), pero que no se ha probado con respecto a posibles beneficios cardiovasculares.

Una pregunta frecuente es si podría ser útil medir metales en sangre o en orina para identificar a personas en riesgo de padecer ECV y aplicarles intervenciones tempranas, y qué concentraciones se podría considerar tóxicas. Los biomarcadores de metales están bien establecidos y se conocen las vidas medias y el tipo de muestra

(sangre, orina y otros) que puede ser la más adecuada para cada metal (tabla 1). Sin embargo, son necesarios más estudios para saber si la determinación sistemática de las concentraciones podría ayudar en la práctica clínica.

FORMACIÓN E IMPACTO SOCIOECONÓMICO

El riesgo residual cada vez tiene mayor evidencia y probablemente engloba los factores de riesgo no controlados, pero también los no considerados o aún no conocidos. La contaminación ambiental, aunque está incluida entre los factores de riesgo cardiovascular^{3,11,12,46}, aún no ha conseguido una concienciación sanitaria y social en relación con otros factores de riesgo. En cardiología existe una gran falta de formación en este ámbito, por lo que la influencia del medioambiente debería impartirse en los currículos formativos, por ejemplo, dentro de un currículo en cambio climático y salud ambiental.

La guía europea de prevención de 2021 incluye, por primera vez, un apartado específico de contaminación atmosférica e indica

como de clase I poner en marcha medidas para reducir la contaminación del aire, incluida la reducción de las emisiones de MP y contaminantes gaseosos, la reducción del uso de combustibles fósiles y limitar las emisiones de dióxido de carbono como medidas para reducir la mortalidad y la morbilidad por ECV⁸⁹. Por ello, la Comisión de la Unión Europea acordó un paquete de medidas que implementar antes de 2030 para reducir las emisiones nocivas del tráfico, las centrales de energía y la agricultura, dentro de un contexto para hacer frente al cambio climático.

Se debe instar a los pacientes en riesgo de ECV que eviten la exposición a largo plazo en regiones de alta contaminación atmosférica. Se podrían considerar programas de cribado oportuno del riesgo (con clase de recomendación IIb, nivel de evidencia C)⁸⁹. Además, y según la misma guía, las organizaciones de pacientes y los profesionales de la salud son esenciales en la formación y las iniciativas políticas. Se debería fomentar la legislación sobre «aire limpio» que promueva la reducción de la emisión de partículas y el uso del transporte público. El aprendizaje sobre el impacto de la contaminación ambiental debería iniciarse en la escuela y en las propias familias. También se puede promover la formación de los pacientes (p. ej., escuelas de pacientes).

Por último, hay que señalar el impacto económico de la contaminación ambiental. Solamente con respecto a la contaminación atmosférica, la mortalidad relacionada cuesta a la economía mundial alrededor de 225.000 millones de dólares en ingresos laborales perdidos y más de 5 billones de dólares en pérdidas de bienestar⁹⁰. A cada español, los problemas derivados de la contaminación atmosférica le cuestan casi 1.000 euros al año⁹¹.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran las siguientes fuentes de financiación: A. Navas-Acién de los *National Institutes of Health* (P42ES033719, P30ES009089); J. Bañeras, B. Benito y A. Rodríguez Sinovas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI20/01649 y CIBERCV), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ERDF-FEDER, *a way to build Europe*); A. Domínguez Rodríguez y N. Báez-Ferrer del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI21/00404), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ERDF-FEDER, *a way to build Europe*). J. Iglesias-Grau, M. Téllez-Plaza, V. Arrarte, R. Campuzano Ruiz, A. Cecconi, Francisco Ujueta, C. Vozzi y G.A. Lama no tienen fuentes de financiación relacionadas con este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido en la redacción y la revisión crítica de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ningún autor tiene conflictos de intereses con el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ Res*. 2006;99:692–705.
- Brauer M, Casadei B, Harrington RA, et al. WHF Air Pollution Expert Group. Taking a Stand Against Air Pollution-The Impact on Cardiovascular Disease: A Joint Opinion From the World Heart Federation, American College of Cardiology, American Heart Association, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2021;143:e800–e804.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204–1222.
- Weinhold B. Environmental cardiology: getting to the heart of the matter. *Environ Health Perspect*. 2004;112:A880–A887.
- Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109:2655–2671.
- Newman JD, Bhatt DL, Rajagopalan S, et al. Cardiopulmonary Impact of Particulate Air Pollution in High-Risk Populations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2878–2894.
- 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;36:83–93.
- Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2054–2070.
- Domingo-Reloso A, Grau-Perez M, Briongos-Figuero L, et al. The association of urine metals and metal mixtures with cardiovascular incidence in an adult population from Spain: the Hortega Follow-Up Study. *Int J Epidemiol*. 2019;48:1839–1849.
- Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, et al. Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques—Results from the Malmö diet and Cancer study. *Environ Res*. 2015;136:67–74.
- Messner B, Knoflach M, Seubert A, et al. Cadmium is a novel and independent risk factor for early atherosclerosis mechanisms and in vivo relevance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1392–1398.
- Tellez-Plaza M, Briongos-Figuero L, Pichler G, et al. Cohort profile: the Hortega Study for the evaluation of non-traditional risk factors of cardiometabolic and other chronic diseases in a general population from Spain. *BMJ Open*. 2019;9:e024073.
- Lamas GA, Ujueta F, Navas-Acién A. Lead and cadmium as cardiovascular risk factors: the burden of proof has been met. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018692.
- Nemery B, Hoet PH, Nemmar A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet*. 2001;357:704–708.
- Bell ML, Davis DL. Reassessment of the lethal London fog of 1952: Novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect*. 2001;109(Suppl 3):389–394.
- Helfand WH, Lazarus J, Theerman P. Donora, Pennsylvania: An environmental disaster of the 20th century. *Am J Public Health*. 2001;91:553.
- Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 1993;329:1753–1759.
- Samet JM, Dominici F, Currier FC, et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987–1994. *N Engl J Med*. 2000;343:1742–1749.
- Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*. 2006;295:1127–1134.
- Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, et al. Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:1747–1754.
- Lustberg M, Silbergeld E. Blood lead levels and mortality. *Arch Intern Med*. 2002;162:2443–2449.
- Rajagopalan S, Brauer M, Bhatnagar A, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Personal-Level Protective Actions Against Particulate Matter Air Pollution Exposure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e411–e431.
- Hamanaka RB, Mutlu GM. Particulate Matter Air Pollution: Effects on the Cardiovascular System. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:680.
- Rückerl R, Greven S, Ljungman P, et al. Air pollution and inflammation (interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen) in myocardial infarction survivors. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1072–1080.
- Díaz-Chirón L, Negral L, Megido L, et al. Relationship Between Exposure to Sulphur Dioxide Air Pollution, White Cell Inflammatory Biomarkers and Enzymatic Infarct Size in Patients With ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Cardiol*. 2021;16:e50.
- Montone RA, Camilli M, Russo M, et al. Air Pollution and Coronary Plaque Vulnerability and Instability: An Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:325–342.
- Abohashem S, Osborne MT, Dar T, et al. A leucopoietic-arterial axis underlying the link between ambient air pollution and cardiovascular disease in humans. *Eur Heart J*. 2021;42:761–772.
- Miller MR. Oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Free Radic Biol Med*. 2020;151:69–87.
- Li W, Wilker EH, Dorans KS, et al. Short-Term Exposure to Air Pollution and Biomarkers of Oxidative Stress: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002742.
- Liu L, Ruddy T, Dalipaj M, et al. Effects of indoor, outdoor, and personal exposure to particulate air pollution on cardiovascular physiology and systemic mediators in seniors. *Occup Environ Med*. 2009;51:1088–1098.
- Mills NL, Törnqvist H, Gonzalez MC, et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1075–1082.

32. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 2005;112:3930–3936.
33. Cherng TW, Paffett ML, Jackson-Weaver O, et al. Mechanisms of diesel-induced endothelial nitric oxide synthase dysfunction in coronary arterioles. *Environ Health Perspect*. 2011;119:98–103.
34. Gorr MW, Youtz DJ, Eichenseer CM, et al. In vitro particulate matter exposure causes direct and lung-mediated indirect effects on cardiomyocyte function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H53–H62.
35. Robertson S, Thomson AL, Carter R, et al. Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of sensory TRPV1 and b1 adrenoreceptors. *Part Fibre Toxicol*. 2014;11:12.
36. Ma XN, Li RQ, Xie JL, et al. PM_{2.5}-induced inflammation and myocardial cell injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:6670–6677.
37. Daiber A, Kuntic M, Hahad O, et al. Effects of air pollution particles (ultrafine and fine particulate matter) on mitochondrial function and oxidative stress – Implications for cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Arch Biochem Biophys*. 2020;696:108662.
38. Bai L, Zhao Y, Zhao L, et al. Ambient air PM_{2.5} exposure induces heart injury and cardiac hypertrophy in rats through regulation of miR-208a/b, a/b-MHC, and GATA4. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2021;85:103653.
39. Perez CM, Hazari MS, Farraj AK. Role of autonomic reflex arcs in cardiovascular responses to air pollution exposure. *Cardiovasc Toxicol*. 2015;15:69–78.
40. Buteau S, Goldberg MS. A structured review of panel studies used to investigate associations between ambient air pollution and heart rate variability. *Environ Res*. 2016;148:207–247.
41. Grau-Perez M, Caballero-Mateos MJ, Domingo-Relloso A, et al. Toxic Metals and Subclinical Atherosclerosis in Carotid, Femoral, and Coronary Vascular Territories: The Aragon Workers Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:87–99.
42. Fagerberg B, Bergström G, Borén J, et al. Cadmium exposure is accompanied by increased prevalence and future growth of atherosclerotic plaques in 64-year-old women. *J Intern Med*. 2012;272:601–610.
43. Chen J, Lv M, Yao W, et al. Association between fine particulate matter air pollution and acute aortic dissections: A time-series study in Shanghai, China. *Chemosphere*. 2020;243:125357.
44. Grau-Perez M, Navas-Acien A, Galan-Chilet I, et al. Arsenic exposure, diabetes-related genes and diabetes prevalence in a general population from Spain. *Environ Pollut*. 2018;235:948–955.
45. Bañeras J, Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, et al. Short-term exposure to air pollutants increases the risk of ST elevation myocardial infarction and of infarct-related ventricular arrhythmias and mortality. *Int J Cardiol*. 2018;250:35–42.
46. Lelieveld J, Pozzer A, Pöschl U, et al. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1910–1917.
47. Di Q, Wang Y, Zanobetti A, et al. Air Pollution and Mortality in the Medicare Population. *N Engl J Med*. 2017;376:2513–2522.
48. Lanphear BP. Low-level toxicity of chemicals: No acceptable levels? *PLoS Biol*. 2017;15:e2003066.
49. Hu CY, Huang K, Fang Y, et al. Maternal air pollution exposure and congenital heart defects in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere*. 2020;253:126668.
50. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology. *Management Gaps and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation*. 2021;144:e171–e191.
51. Ceconi A, Navarrete G, Garcia-Guimaraes M, et al. Influence of air pollutants on circulating inflammatory cells and microRNA expression in acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2022;12:5350.
52. Thurston GD, Chen LC, Campen M. Particle toxicity's role in air pollution. *Science*. 2022;375:506.
53. Liu C, Chen R, Sera F, et al. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med*. 2019;381:705–715.
54. Domínguez-Rodríguez A, Báez-Ferrer N, Abreu-González P, et al. Impact of Desert Dust Events on the Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10:727.
55. Yao X, Steven Xu X, Yang Y, et al. Stratification of population in NHANES 2009–2014 based on exposure pattern of lead, cadmium, mercury, and arsenic and their association with cardiovascular, renal and respiratory outcomes. *Environ Int*. 2021;149:106410.
56. Kuo CC, Balakrishnan P, Gribble MO, et al. The association of arsenic exposure and arsenic metabolism with all-cause, cardiovascular and cancer mortality in the Strong Heart Study. *Environ Int*. 2022;159:107029.
57. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard BV, et al. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology*. 2013;24:421–429.
58. Ruiz-Hernandez A, Navas-Acien A, Pastor-Barrisuso R, et al. Declining exposures to lead and cadmium contribute to explaining the reduction of cardiovascular mortality in the US population, 1988–2004. *Int J Epidemiol*. 2017;46:1903–1912.
59. Galan-Chilet I, Grau-Perez M, De Marco G, et al. A gene-environment interaction analysis of plasma selenium with prevalent and incident diabetes: The Hortega study. *Redox Biol*. 2017;12:798–805.
60. Grau-Perez M, Pichler G, Galan-Chilet I, et al. Urine cadmium levels and albuminuria in a general population from Spain: A gene-environment interaction analysis. *Environ Int*. 2017;106:27–36.
61. Casanovas JA, Alcaide V, Civeira F, et al. Aragon workers' health study—design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:45.
62. Chen Y, Wu F, Graziano JH, et al. Arsenic exposure from drinking water, arsenic methylation capacity, and carotid intima-media thickness in Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 2013;178:372–381.
63. Mateen FJ, Grau-Perez M, Pollak JS, et al. Chronic arsenic exposure and risk of carotid artery disease: The Strong Heart Study. *Environ Res*. 2017;157:127–134.
64. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, et al. TACT Investigators Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial JAMA. 2013;309:1241–1250.
65. Escolar E, Lamas GA, Mark DB, et al. The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:15–24.
66. Kim JB, Kim C, Choi E, et al. Particulate air pollution induces arrhythmia via oxidative stress and calcium calmodulin kinase II activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;259:66–73.
67. Lamas GA, Ujueta F, Navas-Acien A. Lead and Cadmium as Cardiovascular Risk Factors: The Burden of Proof Has Been Met. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018692.
68. Ujueta F, Navas-Acien A, Mann KK, et al. Low-Level Metal Contamination and Chelation in Cardiovascular Disease—A Ripe Area for Toxicology Research. *Toxicol Sci*. 2021;181:135–147.
69. Robertson S, Miller MR. Ambient air pollution and thrombosis. *Part Fibre Toxicol*. 2018;15:1.
70. Kiliç E, Van Oerle R, Borissoff JJ, et al. Factor XII activation is essential to sustain the procoagulant effects of particulate matter. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1359–1367.
71. Domingo-Relloso A, Grau-Perez M, Galan-Chilet I, et al. Urinary metals and metal mixtures and oxidative stress biomarkers in an adult population from Spain: The Hortega Study. *Environ Int*. 2019;123:171–180.
72. Galvez-Fernandez M, Sanchez-Saez F, Domingo-Relloso A, et al. Gene-environment interaction analysis of redox-related metals and genetic variants with plasma metabolic patterns in a general population from Spain: The Hortega Study. *Redox Biol*. 2022;52:102314.
73. Domingo-Relloso A, Bozack A, Kiihl S, et al. Arsenic exposure and human blood DNA methylation and hydroxymethylation profiles in two diverse populations from Bangladesh and Spain. *Environ Res*. 2022;204(Pt B):112021.
74. Riffo-Campos AL, Fuentes-Trillo A, Tang WY, et al. In silico epigenetics of metal exposure and subclinical atherosclerosis in middle aged men: pilot results from the Aragon Workers Health Study. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373:20170084.
75. Chen R, Zhao A, Chen H, et al. Cardiopulmonary benefits of reducing indoor particles of outdoor origin: a randomized, double-blind crossover trial of air purifiers. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2279–2287.
76. Xia X, Chan KH, Lam KBH, et al. Effectiveness of indoor air purification intervention in improving cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Total Environ*. 2021;789:147882.
77. Yoo G. Real-time information on air pollution and avoidance behavior: evidence from South Korea. *Popul Environ*. 2021;42:406–424.
78. Lin Z, Chen R, Jiang Y, et al. Cardiovascular Benefits of Fish-Oil Supplementation Against Fine Particulate Air Pollution in China. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2076–2085.
79. Zhong J, Trevisi L, Urch B, et al. B-vitamin Supplementation Mitigates Effects of Fine Particles on Cardiac Autonomic Dysfunction and Inflammation: A Pilot Human Intervention Trial. *Sci Rep*. 2017;7:45322.
80. Bozack AK, Hall MN, Liu X, et al. Folic acid supplementation enhances arsenic methylation: results from a folic acid and creatine supplementation randomized controlled trial in Bangladesh. *Am J Clin Nutr*. 2019;109:380–391.
81. Tainio M, Jovanovic Andersen Z, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Air pollution, physical activity and health: A mapping review of the evidence. *Environ Int*. 2021;147:105954.
82. Sinharay R, Gong J, Barratt B, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study. *Lancet*. 2018;391:339–349.
83. Arenas IA, Navas-Acien A, Ergui I, et al. Enhanced vasculotoxic metal excretion in post-myocardial infarction patients following a single edetate disodium-based infusion. *Environ Res*. 2017;158:443–449.
84. Alam ZH, Ujueta F, Arenas IA, et al. Urinary Metal Levels after Repeated Edetate Disodium Infusions: Preliminary Findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:4684.
85. Petteeruti S. Reduction of Lead Levels in Patients Following a Long-Term, Intermittent Calcium Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA)-Based Intravenous Chelation Infusions: A Prospective Experimental Cohort. *Cureus*. 2020;12:e11685.
86. Ravalli F, Vela Parada X, Ujueta F, et al. Chelation Therapy in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e024648.
87. Arenas I, Ujueta F, Diaz D, et al. Limb Preservation Using Edetate Disodium-based Chelation in Patients with Diabetes and Critical Limb Ischemia: An Open-label Pilot Study. *Cureus*. 2019;11:e6477.
88. Ujueta F, Vozzi C, Vozzi L, et al. Edetate Disodium-based Treatment in a Woman with Diabetes and Critical Limb Ischemia Scheduled for Lower Extremity Amputation. *Cureus*. 2019;11:e6142.
89. Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

- with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
90. World Bank; Institute for Health Metrics and Evaluation. The Cost of Air Pollution: Strengthening the Economic Case for Action. Disponible en: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/25013>. Consultado 2 Jun 2022.
91. CE Delft. Health impacts and costs of diesel emissions in the EU – November 2018. Delft, CE Delft, November 2018. Disponible en: <https://epha.org/wp-content/uploads/2018/11/embargoed-until-27-november-00-01-am-cet-time-ce-delft-4r30-health-impacts-costs-diesel-emissions-eu-def.pdf>. Consultado 2 Jun 2022.