



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2023

REPERCUSIÓN DEL CONFINAMIENTO
POR COVID-19 SOBRE LOS PARÁMETROS
CARDIOMETABÓLICOS EN LA
POBLACIÓN ESPAÑOLA

Bárbara Altisench Jané



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2023

**Programa de Doctorado en Investigación Traslacional en Salud Pública y
Enfermedades de Alta Prevalencia**

**REPERCUSIÓN DEL CONFINAMIENTO
POR COVID-19 SOBRE LOS PARÁMETROS
CARDIOMETABÓLICOS EN LA
POBLACIÓN ESPAÑOLA**

Bárbara Altisench Jané

Director de Tesis: José Ignacio Ramírez Manent

Director de Tesis: Ángel Artúro López González

Tutor de Tesis: Jordi Oliver Oliver

Doctora por la Universitat de les Illes Balears

La siguiente Tesis Doctoral, se ha realizado mediante un compendio de artículos.

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN PUBLICADOS

ARTÍCULO I:

Ramírez Manent, J.I.; Altisench Jané, B.; Sanchís Cortés, P.; Busquets-Cortés, C.; Arroyo Bote, S.; Masmiquel Comas, L.; López González, Á.A. **Impact of COVID-19 Lockdown on Anthropometric Variables, Blood Pressure, and Glucose and Lipid Profile in Healthy Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study.** *Nutrients* 2022, *14*, 1237. <https://doi.org/10.3390/nu14061237>

Se ha publicado en la revista *Nutrients* que tuvo un Factor de Impacto de 6,706 en el año 2022, ubicándose en el cuartil Q1

ARTÍCULO II:

López-González ÁA, Altisench Jané B, Masmiquel Comas L, Arroyo Bote S, González San Miguel HM, Ramírez Manent JI. **Impact of COVID-19 Lockdown on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance in Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study.** *Nutrients*. 2022 Jul 7;14(14):2795. doi: 10.3390/nu14142795. PMID: 35889752; PMCID: PMC9319232.

Se ha publicado en la revista *Nutrients* que tuvo un Factor de Impacto de 6,706 en el año 2022, ubicándose en el cuartil Q1

ARTÍCULO III:

Bárbara Altisench Jané, José Ignacio Ramírez Manent, Pilar Tomás Gil, Pau Martí Lliteras, Josep Lluís Coll Villalonga, Ángel Arturo López González. **Impact of COVID-19 Lockdown on cardiometabolic risk scales in Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study.** Academic Journal of Health Sciences. 2023/38 (2): 76-82. Doi: 10.3306/AJHS.2021.38.02.76. ISSN: 1579 - 5853 (printed edition); 2255 - 0569 (electronic edition)

Se ha publicado en la revista Academic Journal of Health Sciences en el año 2023.

CRITERIOS DE FORMATO DE LA TESIS DOCTORAL EN LA UNIVERSIDAD DE LES ILLES BALEARS

Anexo 3: Modelo de certificado de director de tesis y de doctorado internacional



Universitat
de les Illes Balears

Dr. **JOSE IGNÁCIO RAMÍREZ MANENT** de **UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES**

DECLARO:

Que la tesis doctoral que lleva por título **REPERCUSIÓN DEL CONFINAMIENTO POR COVID-19 SOBRE LOS PARÁMETROS CARDIOMETABÓLICOS EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA** presentada por **BÁRBARA ALTISENCH JANÉ** para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo mi supervisión.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Firmado por RAMIREZ MANENT JOSE IGNACIO - DNI
***9263** el día 02/03/2023 con un certificado
emitido por AC Sector Público

Palma de Mallorca, [fecha]

CRITERIOS DE FORMATO DE LA TESIS DOCTORAL EN LA UNIVERSIDAD DE LES ILLES BALEARS

Anexo 3: Modelo de certificado de director de tesis y de doctorado internacional



Universitat
de les Illes Balears

Dr. ÁNGEL ARTÚRO LÓPEZ GONZÁLEZ de UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES

DECLARO:

Que la tesis doctoral que lleva por título **REPERCUSIÓN DEL CONFINAMIENTO POR COVID-19 SOBRE LOS PARÁMETROS CARDIOMETABÓLICOS EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA** presentada por **BÁRBARA ALTISENCH JANÉ** para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo mi supervisión.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Firmado por ANGEL ARTURO LOPEZ
GONZALEZ - DNI ***3489** el día 02/03/2023 con
un certificado emitido por SIA SUB01

Palma de Mallorca, [fecha]

A mis padres Lourdes y Jose y a mi hermana Becky
por apoyarme y ayudarme siempre.
A Albert, mi marido,
por creer en mi y forzarme a salir de la zona de confort.

AGRADECIMIENTOS

Desde que empecé la carrera de medicina, sabía que en algún momento quería realizar el doctorado. Tal vez fuera porque mi padre lo tenía y era algo que quería conseguir, igual que él.

Con el paso de los años y durante la residencia, seguí con la misma idea y un día decidí exponer esa inquietud a mi tutor, el Dr. José Ignacio Ramírez. Aquella misma tarde llegué a casa con un montón de ideas de posibles proyectos de investigación.

Nos encontrábamos en plena situación de pandemia por COVID-19. Desde las consultas de atención primaria y en las urgencias, veíamos diariamente cómo esta situación excepcional por la que estábamos pasando, tenía secuelas y complicaciones en las personas, aparecían nuevas alteraciones y cambios día a día, por lo que íbamos aprendiendo poco a poco de todo lo que el virus era capaz de causar.

Cuando la situación pudo volver de forma progresiva a la normalidad, y se retomaron las consultas habituales, llamaba la atención cómo muchos parámetros de riesgo cardiovascular se habían visto alterados, cómo personas que previamente no necesitaban medicación ahora sí y también cómo habían tenido que aumentar sus dosis habituales por un mal control de los parámetros óptimos.

Esta situación hizo que surgiera la idea de investigar en qué medida el estado de confinamiento por COVID-19 había afectado a la población y en mayor medida, cómo había afectado a nivel del riesgo cardiovascular y metabólico.

Quiero agradecer en primer lugar a mis directores de Tesis, el Dr. José Ignacio Ramírez y el Dr. Ángel Arturo López, por guiarme y ayudarme durante todo este camino, para que el trabajo aquí presente hoy sea una realidad, surgida de una idea inicial que habría sido difícil de realizar sin su apoyo, sabiduría y su incansable espíritu por la investigación, el trabajo y la docencia. Gracias por haber sido un pilar fundamental durante este tiempo y durante mi formación como médico especialista.

Gracias a mi padre, el Dr. José M^a Altisench, por haberme inculcado valores de esfuerzo, trabajo y superación, por apoyarme en todas las decisiones y estar siempre a mi lado. Que hoy pueda estar presentando este trabajo, es también en parte por él, porque como me dijo una vez, que nunca nadie pueda cerrarte las puertas por no tener el título de Doctor.

Gracias a mi madre, Lourdes y a mi hermana Rebecca, por ser junto a mi padre otro de mis pilares y apoyo siempre.

A Albert, por aguantar con paciencia las horas de trabajo y dedicación en este proyecto. Por impulsarme a seguir en los momentos de flaqueo y por siempre animarme a salir de mi zona de confort, aunque a veces sea difícil.

Gracias a todos, hoy esto es una realidad y un sueño cumplido.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACE → enzima convertidora de angiotensina

ACE2 → enzima convertidora de angiotensina 2

AHT → hipertensión arterial

ALLY → avoidable lost life years; años de vida perdidos evitables

ALT → enzimas aspartato transaminasa

ARA-II → antagonistas de la angiotensina II

ARN (RNA) → ácido ribonucleico

AST → alanina transaminasa

AVI → índice de volumen abdominal

BMI → body mass index; índice de masa corporal

BSI → body Surface Index; índice de superficie corporal

CEI-IB → Comité de Ética e Investigación de las Illes Balears

Cl2Mg → cloruro de magnesio

Cm → centímetro

COVID-19 → coronavirus disease 2019, enfermedad por coronavirus 2019

CT → colesterol total

DBP → diastolic blood pressure, tensión arterial diastólica

DI → decilitros

EHGNA → enfermedad de hígado graso no alcohólico

ESPII → emergencia de salud pública de importancia internacional

FLY → Fatty liver index, índice de hígado graso

FPG → fasting plasma glucosa, glucosa plasmática en ayunas

FRCV → factor de riesgo cardiovascular

Ggt → gamma glutamil transpeptidasa

HDL → high density lipoproteins, lipoproteínas de alta densidad

HSI → Hepatic steatosis index, índice de esteatosis hepática

IB → Illes Balears

IC o CI → intervalo de confianza

IDF → international diabetes federation; federación internacional de diabéticos

IECA → inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC → índice de masa corporal

INE → instituto nacional de estadística

IPAQ → International Physical Activity Questionnaire, cuestionario de actividad física internacional

kg → kilogramo

LAP → Lipid accumulation product, producto de acumulación de lípidos

LDL → low density lipoproteins, lipoproteínas de baja densidad

Ln → logaritmo neperiano

m² → metro cuadrado

METS -IR → metabolic score for insulin resistance, puntuación metabólica para la resistencia a la insulina

mg → miligramos

mmHg → milímetros de mercurio

mMol → milésima de un mol, milimol

MS → metabolic síndrome; síndrome metabólico

NAFLD → nonalcoholic fatty liver disease

NASH → non-alcoholic steatohepatitis, esteatohepatitis no alcohólica

NCEP /ATP-III → national cholesterol education program adult treatment panel III;
programa nacional de educación sobre el colesterol panel de tratamiento de adultos III

NWAI → normalized weight-adjusted index; índice ajustado al peso normalizado

OMS → organización mundial de la salud

OR → odds ratio

PHEIC → public health emergency of international importance

PIB → producto interior bruto

RE → retículo endoplasmático

REGICOR → registro Gironí del corazón

RR → riesgo relative

RTC → complejo replicasa transcriptasa

SARS → syndrome respiratorio agudo severo

SBP → systolic blood pressure, tensión arterial sistólica

SCORE → systematic coronary risk evaluation, evaluación sistemática del riesgo
coronario

SEC → Sociedad Española de Cardiología

SPSS → Statistical Package for the Social Sciences, Paquete estadístico para ciencias
sociales

TG → triglicéridos

TyG → triglyceride glucose index, índice de triglicéridos de glucosa

TyG-BMI → triglyceride glucose index–body mass index, índice de triglicéridos
glucosa–índice de masa corporal

TyG-WC → Triglyceride glucose index–waist circumference, Índice de triglicéridos
glucosa-circunferencia de la cintura

TyG-WTHR → triglyceride glucose index–waist to height ratio, índice de glucosa de triglicéridos-relación cintura-altura

TMPPRS2 → enzima proteasa transmembrana serina 2

UK → United Kingdom; Reino Unido

VAI → visceral adiposity index; índice de adiposidad visceral

VIH → virus de la inmunodeficiencia humana

WC → waist circumference, circunferencia de la cintura

WHO → world health organization, organización mundial de la salud

WTHR → waist to height ratio, relación cintura-altura

ÍNDICE:

	Página
Resumen	18-20
Resum	21-23
Abstract	24-26
1. INTRODUCCIÓN	27-78
1.1. Antecedentes y estado actual del tema	27-29
1.2. Epidemiología del SARS-COV-2	29-31
1.3. Características microbiológicas del SARS-COV-2	31-33
1.3.1. Proteínas estructurales de los coronavirus y del SARS-COV-2	33-34
1.4. Patogenicidad del SARS-COV-2	34-37
1.5. Variantes del SARS-COV-2	38
1.5.1. Tipos de variantes	38
1.5.1.1. OMICRON (Linaje B.1.1.529)	38-39
1.5.1.2. ALFA (Linaje B.1.1.7)	39
1.5.1.3. BETA (Linaje B.1.351)	39
1.5.1.4. GAMMA (Linaje P.1)	40
1.5.1.5. DELTA (Linaje B.1.617.2)	40
1.6. Mecanismo de transmisión del SARS-COV-2	40
1.6.1. Teorías de transmisión del virus	41-42
1.6.2. Transmisión y propagación vírica entre el ser humano	42-44
1.7. Periodo de incubación y de capacidad infectiva	44-45
1.8. Presentación clínica de la enfermedad por SARS-COV-2	45-46
1.9. Morbilidad y mortalidad por SARS-COV-2	47-48

1.10.	Epidemiología y definiciones de las enfermedades cardiovasculares	48
1.10.1.	Definición de enfermedad cardiovascular	48-49
1.10.2.	Morbilidad y mortalidad por las enfermedades cardiovasculares en España ...	49
1.10.3.	Impacto socioeconómico de las enfermedades cardiovasculares	52-53
1.11.	Riesgo cardiovascular	53-56
1.11.1.	Marco histórico	56-59
1.11.2.	Factores de riesgo cardiovascular	60-63
1.11.2.1.	Factores de riesgo no modificables	64
1.11.2.1.1.	Edad	64
1.11.2.1.2.	Sexo	64-65
1.11.2.1.3.	Genética	65-66
1.11.2.1.4.	Historia familiar	66-67
1.11.2.2.	Factores de riesgo modificables	67
1.11.2.2.1.	Hipertensión arterial	67-68
1.11.2.2.2.	Hipercolesterolemia	68-69
1.11.2.2.3.	Diabetes Mellitus	69
1.11.2.2.4.	Tabaquismo	70
1.11.2.2.5.	Sobrepeso / obesidad	70-71
1.11.2.2.6.	Sedentarismo	71-72
1.11.2.2.7.	Dieta	72-73
1.11.2.3.	Otros factores de riesgo cardiovascular	73
1.11.2.3.1.	Síndrome metabólico	73-74
1.11.2.3.2.	Factores psicosociales	74-75
1.12.	Situaciones de pandemia y confinamiento en la historia de la humanidad .	75-77
1.13.	Medidas antropométricas y fórmulas que combinan parámetros antropométricos y parámetros analíticos	78
1.14.	Índices metabólicos de determinación de riesgo	78
1.15.	Otros índices	78

2. METODOLOGÍA	79-87
2.1. Criterios de inclusión	79-80
2.2. Material y variables	80
2.2.1. Parámetros antropométricos	80-83
2.2.2. Parámetros clínicos	83-84
2.2.3. Parámetros analíticos	84-85
2.2.4. Hábitos higiénico-dietéticos	85-86
2.3. Análisis estadístico	86
2.4. Consideraciones y aspectos éticos	87
3. RESULTADOS	88-128
3.1. Artículo I: Impact of COVID-19 Lockdown on Anthropometric Variables, Blood Pressure, and Glucose and Lipid Profile in Healthy Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study	88
- Resumen	89
- Introducción	89-90
- Métodos	90-92
- Resultados	92-99
- Discusión	99-101
- Conclusiones	101-102
- Referencias bibliográficas	102-105
3.2. Artículo II: Impact of COVID-19 Lockdown on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance in Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study	106
- Resumen	107
- Introducción	107-108

- Métodos	108-110
- Resultados	110-114
- Discusión	114-116
- Conclusiones	117
- Referencias bibliográficas	117-120
3.3. Artículo III: Impact of COVID-19 Lockdown on cardiometabolic risk scales in Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study	121
- Resumen	122
- Introducción	123
- Métodos	123-124
- Resultados	124-126
- Discusión	126-127
- Conclusiones	127
- Referencias bibliográficas	127-128
4. DISCUSIÓN	129-143
5. CONCLUSIONES	144-145
6. REFERENCIAS	146-187
7. ANEXOS	188-192
7.1. ANEXO 1: Tabla del sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) para la población española	188
7.2. ANEXO 2: Tablas REGICOR	189-192

RESUMEN

La presente tesis doctoral se centra en el estudio de como el estado de confinamiento por COVID-19 y los estilos de vida adoptados por la población durante ese periodo, han afectado a nivel de riesgo cardiovascular y cardiometabólico a la población española.

Para ello se han diseñado tres estudios que analizan diferentes parámetros antropométricos, clínicos y de laboratorio, que parten de una misma muestra poblacional obtenida de las revisiones médicas de trabajadores españoles de diferentes sectores y comunidades autónomas. El total de participantes incluidos en los estudios es de 6236 trabajadores que han formado parte de los tres estudios prospectivos realizados durante el intervalo de tiempo comprendido entre marzo de 2019 y marzo de 2021.

El primer estudio, analiza el efecto que tuvo el estado de confinamiento por COVID-19 sobre diferentes variables antropométricas, niveles de tensión arterial, niveles de glucemia y del perfil lipídico. El segundo estudio se centró en el impacto que produjo sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico y la resistencia a la insulina. Por último, el tercer estudio, se centró en el impacto del estado de confinamiento sobre el riesgo cardiometabólico a través del análisis de diferentes escalas de riesgo.

Los resultados obtenidos de los diferentes estudios se detallan a continuación:

Estudio 1: al analizar diferentes parámetros antropométricos, clínicos y de laboratorio, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de los parámetros antropométricos y clínicos al comparar sus valores antes y después del confinamiento por COVID-19. Se produjo un aumento del peso corporal ($41,1 \pm 9,9$ – $43,1 \pm 9,9$), del índice de masa corporal (IMC) ($25,1 \pm 4,7$ – $25,9 \pm 4,7$), del porcentaje

de grasa corporal ($24,5 \pm 9,1$ - $26,9 \pm 8,8$). También se detectó elevación de los niveles de colesterol total, con un aumento estadísticamente significativo de los niveles de colesterol LDL y una reducción de los niveles de colesterol HDL, así como un empeoramiento en las cifras de glucemia ($90,5 \pm 16,4$ - $95,4 \pm 15,8$).

Estudio 2: se encontraron diferencias en los valores medios de diferentes parámetros antropométricos y clínicos al comparar los resultados antes y después del estado de confinamiento. Se produjo un empeoramiento estadísticamente significativo en la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y en las escalas de resistencia a la insulina, con un aumento del peso corporal, del IMC, y de los niveles de colesterol, siendo mayores para los valores de colesterol LDL. Presencia de un aumento en los niveles de glucemia y una reducción en los niveles de colesterol HDL.

Estudio 3: Se encontraron un aumento en todos los parámetros analizados en el período posterior al confinamiento en comparación con el período previo al confinamiento.

Las conclusiones de los tres estudios demuestran que el estado de confinamiento por COVID-19 ha tenido un impacto negativo sobre la salud de la población, al afectar y modificar los valores de los diferentes parámetros analizados, lo que conduce a un aumento del riesgo cardiovascular y cardiometabólico si no se realizan medidas preventivas.

Si se analizan de forma individual las conclusiones obtenidas de cada estudio, son las que se detallan a continuación.

Estudio 1: el confinamiento ha tenido un efecto negativo sobre los parámetros de salud en ambos sexos en todos los rangos de edad, provocando un empeoramiento de los factores de riesgo cardiovascular.

Estudio 2: El confinamiento provocó un empeoramiento de los factores de riesgo cardiovascular debido a un aumento en las escalas de estimación de la grasa hepática y un mayor riesgo de presentar EHGNA y cambios en la resistencia a la insulina.

Estudio 3: El estado de confinamiento ha tenido un impacto negativo en los parámetros cardiometabólicos en ambos sexos.

RESUM

Aquesta tesi doctoral està centrada en l'estudi de com l'estat de confinament per COVID-19 i els estils de vida adoptats per la població durant aquest període han afectat a nivell de risc cardiovascular i cardiometabòlic la població espanyola.

Per fer-ho, s'han dissenyat tres estudis que analitzen diferents paràmetres antropomètrics, clínics i de laboratori, que parteixen d'una mateixa mostra poblacional, obtinguda de les revisions mèdiques de treballadors espanyols de diferents sectors, així com també de diferents comunitats autònomes. El total de participants inclosos als estudis són 6236 treballadors, sent els mateixos participants, els que han format part dels tres estudis prospectius realitzats durant l'interval de temps comprès entre març de 2019 i març de 2021.

Al primer estudi, es va analitzar l'efecte que havia tingut l'estat de confinament per COVID-19 sobre diferents variables antropomètriques, nivells de tensió arterial, nivells de glucèmia i del perfil lipídic. El segon estudi es va centrar en l'impacte que havia tingut sobre la malaltia de fetge gras no alcohòlic i la resistència a la insulina. Per acabar, el tercer estudi es va centrar en l'impacte de l'estat de confinament sobre el risc cardiometabòlic a través de l'anàlisi de diferents escales de risc.

Els resultats que s'han pogut obtenir dels diferents estudis es mostren a continuació:

Estudi 1: en analitzar diferents paràmetres antropomètrics, clínics i de laboratori, es van observar diferències estadísticament significatives entre els valors mitjans dels paràmetres antropomètrics i clínics en comparar-ne els valors abans i després del confinament per COVID-19. Es va produir un augment del pes corporal ($41,1 \pm 9,9$ –

43,1 ± 9,9), de l'índex de massa corporal (IMC) (25,1 ± 4,7– 25,9 ± 4,7), del percentatge de greix corporal (24,5 ± 9,1-26,9 ± 8,8). També es va detectar una elevació dels nivells de colesterol total, amb un augment estadísticament significatiu dels nivells de colesterol LDL i una reducció dels nivells de colesterol HDL, així com un empitjorament de les xifres de glucèmia (90,5 ± 16,4- 95,4 ± 15,8).

Estudi 2: es van objectivar diferències en els valors mitjos de diferents paràmetres antropomètrics i clínics en comparar els resultats abans i després de l'estat de confinament. Es va produir un empitjorament estadísticament significatiu en la malaltia de fetge gras no alcohòlic i en les escales de resistència a la insulina, amb un augment del pes corporal, de l'IMC, dels nivells de colesterol LDL y de glucèmia amb una reducció en els nivells de colesterol HDL.

Estudi 3: Es va observar un augment en tots els paràmetres analitzats en el període posterior al confinament en comparació del període previ al estat de confinament.

De les conclusions dels tres estudis, es podria veure com l'estat de confinament per COVID-19 ha tingut un impacte negatiu sobre la salut població, en afectar i modificar els valors dels diferents paràmetres analitzats, cosa que condueix a un augment del risc cardiovascular i cardiometabòlic si no es fan mesures preventives.

Si s'analitzen de manera individual, les conclusions obtingudes de cada estudi són les que es mostren a continuació.

Estudi 1: Es pot concloure que el confinament ha tingut un efecte negatiu sobre els paràmetres de salut en tots dos sexes y a tots els rangs d'edat, provocant un empitjorament dels factors de risc cardiovascular.

Estudi 2: El confinament va provocar un empitjorament dels factors de risc cardiovascular a causa d'un augment en les escales d'estimació del greix hepàtic i un major risc de presentar la malaltia de fetge gras no alcohòlic i canvis en la resistència a la insulina.

Estudi 3: L'estat de confinament per COVID-19 ha tingut un impacte negatiu als paràmetres cardiometabòlics en ambdós sexes.

ABSTRACT

This doctoral thesis focuses on the study of how the state of lockdown caused by COVID-19 and the lifestyles adopted by the population during that period have affected the cardiovascular and cardiometabolic risk in the Spanish population.

To this end, three studies have been designed that analyze different anthropometric, clinical and laboratory parameters, which start from the same population sample, obtained from medical check-ups of Spanish workers from different sectors, as well as from different autonomous communities. The total number of participants included in the studies are 6,236 workers, the same participants being those who have been part of the three prospective studies carried out during the time between March 2019 and March 2021.

In the first study, the effect that the state of lockdown due to COVID-19 had had on different anthropometric variables, blood pressure levels, blood glucose levels and the lipid profile was analyzed. The second study focused on the impact it had on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and insulin resistance. Finally, the third study focused on the impact of the state of lockdown on cardiometabolic risk through the analysis of different risk scales.

The results that have been obtained from the different studies are detailed below:

Study 1: when analyzing different anthropometric, clinical and laboratory parameters, statistically significant differences were observed between the mean values of the anthropometric and clinical parameters when comparing their values before and after lockdown by COVID-19. There was an increase in body weight (41.1 ± 9.9 – 43.1 ± 9.9),

body mass index (BMI) (25.1 ± 4.7 – 25.9 ± 4.7), percentage of body fat (24.5 ± 9.1 – 26.9 ± 8.8). Elevation of total cholesterol levels was also detected, with a statistically significant increase in LDL cholesterol levels and a reduction in HDL cholesterol levels, as well as a worsening of blood glucose levels (90.5 ± 16.4 – 95.4 ± 15.8).

Study 2: differences in the mean values of different anthropometric and clinical parameters were observed when comparing the results before and after the state of lockdown. There was a statistically significant worsening in non-alcoholic fatty liver disease and in the insulin resistance scales, with an increase in body weight, BMI, and cholesterol levels, being higher for cholesterol values. LDL as well as an increase in blood glucose levels and a reduction in HDL cholesterol levels.

Study 3: An increase was observed in all parameters analyzed in the post-lockdown period compared to the pre-lockdown period.

From the conclusions of the three studies, it could be seen how the state of lockdown by COVID-19 has had a negative impact on population health, by affecting and modifying the values of the different parameters analyzed, which leads to an increased cardiovascular risk and cardiometabolic risk if preventive measures are not carried out.

If analyzed individually, the conclusions obtained from each study are detailed below.

Study 1: It can be concluded that lockdown has had a negative effect on health parameters in both sexes in all age ranges, causing a worsening of cardiovascular risk factors.

Study 2: The state of lockdown caused a worsening of cardiovascular risk factors due to an increase in liver fat estimation scales and an increased risk of NAFLD and changes in insulin resistance.

Study 3: The state of lockdown by COVID-19 has had a negative impact on cardiometabolic parameters in both sexes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes y estado actual del tema

En el mes de diciembre del año 2019, se identificaron diferentes casos de enfermedades respiratorias atípicas que cursaban con un cuadro clínico de neumonía de causa desconocida, en la ciudad de Wuhan (China), provincia de Hubei (Wu YC et al, 2020). Al inicio, se relacionó a las personas afectadas de esta nueva patología con un mercado de animales vivos en esa misma localidad (Gandhi RT et al, 2020).

Los primeros pacientes infectados eran en su mayoría de sexo masculino con una edad media de 59 años (Chen N et al, 2020) (Jin JM et a, 2020). Los criterios que se establecieron para definir que un paciente presentaba este cuadro clínico de neumonía de causa desconocida fueron la ausencia de identificación de agente patógeno, la presencia de fiebre mayor o igual a 38°C, una imagen radiológica compatible con la presencia de neumonía, posibilidad de presentar alteración analítica con niveles descendidos de la serie blanca y ausencia de mejoría clínica tras el inicio de tratamiento farmacológico (Li Q et al, 2020).

En enero del año 2020, se identificó un virus de la familia Coronaviridae, como el agente causal de esta patología, que pasó a denominarse SARS-COV-2 por sus siglas en inglés de “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2” (Zhu N et al, 2020). La enfermedad que causaba este nuevo virus SARS-COV2, fue conocida como “enfermedad por coronavirus 19” (COVID-19) (Yang P et al, 2020).

Hasta ese momento, nunca se había documentado este tipo de virus, aunque se tenía el conocimiento de seis especies de la misma familia Coronaviridae, con capacidad para infectar al ser humano (Cui J et al, 2019) (Khan M et al, 2020). Algunos de los cuales presentan alta capacidad virulenta como es el caso del coronavirus MERS-CoV causante de brotes en Oriente Medio (Zaki AM et al, 2012) (Malviya A et al, 2021) y del SARS-CoV, agente causal de brotes de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en los años 2002-2003 también en China (Ksiazek et al, 2003).

La rápida expansión a nivel mundial del virus y su elevada tasa de contagio y casos de enfermedad, provocó un estado de emergencia sanitaria (Pollard CA et al, 2020) de importancia internacional que hizo que el 11 de marzo del 2020, la Organización mundial de la salud (OMS) declarara esta enfermedad como pandemia mundial (Sohrabi et al, 2019) (Guan W-J et al, 2020), lo que ocasionó que los gobiernos de varios países, se vieran obligados a instaurar medidas para limitar y controlar la propagación de la enfermedad y de los contagios mediante la instauración de un estado de confinamiento (Ward MP et al, 2020) con el objetivo de aislar a la población y disminuir el riesgo de contagio al minimizar la exposición y el contacto entre personas (Ghram A et al, 2021).

En España, se publicó el Real Decreto 463/2020, del día 14 de marzo del 2020, en el que se declaraba el estado de alarma. Este estado de alarma y confinamiento, hizo que la población tuviera que abandonar sus actividades diarias (Rodríguez-Pérez C et al, 2020), lo que produjo un impacto negativo en distintas áreas de su salud (Cicero AFG et al, 2021), con afectación a nivel físico y psíquico (Son C et al, 2020) (Bhutani S et al, 2021) y obligó a la población a modificar su estilo de vida, con un aumento del sedentarismo y una transformación de los patrones alimentarios (Skotnicka et al, 2020)

(Bennet G et al, 2021) y de la realización de actividad física (Caroppo E et al, 2021), al tener que permanecer en sus domicilios.

Este proyecto de investigación surge a raíz del estilo de vida derivado del estado de confinamiento mundial, con el fin de estudiar y evaluar el impacto que ha tenido en la salud general de la población, centrándonos en el riesgo cardiovascular y las enfermedades cardiometabólicas en la población española.

1.2. Epidemiología del SARS-COV-2

Los primeros casos de neumonía atípica que posteriormente se atribuyeron a una infección por SARS-COV-2 se registraron en la ciudad de Wuhan, situada en la provincia de Hubei en China, en diciembre del año 2019, pero no fue hasta enero del 2020 cuando se identificó el agente etiológico causante de la enfermedad.

Inicialmente, se consideró como una epidemia en China, convirtiéndose en una pandemia mundial el día 11 de marzo del 2020 con la declaración de la Organización Mundial de la Salud (OMS), al aparecer nuevos casos en el resto de los continentes (Zhang J et al, 2020). De los que algunos tenían relación directa con el punto de inicio de los brotes, pero otros no pudieron relacionarse. De forma progresiva, la infección aumentó a nivel mundial lo que causó un elevado número de casos y muertes en un breve espacio de tiempo.

Tres días después de declararse la enfermedad por COVID-19 como una pandemia mundial y con el fin de limitar los contagios que seguían en aumento, el 14 de marzo del 2020 el Gobierno Español declaraba el estado de alarma que obligaba a un confinamiento en domicilio.

En fecha del 18 de agosto del 2022, se habían registrado en España casi 13.400.000 casos de pacientes con infección confirmada para SARS-COV-2 y alrededor de 112.000 muertes. En esa misma fecha, a nivel mundial, las cifras eran de casi 594.000.000 casos confirmados y un total de 6.500.000 de defunciones a pesar de haberse administrado unos doce mil millones de vacunas.

El elevado número de casos registrados confirmados, no se corresponde en realidad con la incidencia general, pues desde la aparición de los auto-test, no todo paciente con infección activa por SARS-COV-2 acude a un centro médico para realizar el diagnóstico de igual forma que toda la población con síntomas compatibles no se realiza el estudio por lo que el número total de positivos reales será superior al estimado en los datos disponibles. Estos datos se han obtenido de la plataforma web del Instituto Johns Hopkins.

En la revisión de la literatura, un estudio publicado por la revista Lancet “*COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. Lancet. 2022 Jun 25;399(10344):2351-2380. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00484-6*”, señala que, con una elevada probabilidad, a finales de noviembre

del año 2021, el 40% de la población mundial habría presentado al menos en una ocasión la infección por SARS-COV-2 en alguna de sus variantes.

Otros estudios, realizados en China y en Italia, destacan que dado el elevado número de contagios producidos y aunque al inicio la población más afectada eran los mayores de 65 años, a posteriori la incidencia ha aumentado en todos los rangos de edad afectando a población más joven y adolescentes de ambos sexos (Wu Z et al, 2020) (Onder G et al, 2020).

1.3. Características microbiológicas del SARS-COV-2

El SARS-COV-2, es un virus de ARN monocatenario de polaridad positiva que pertenece a la familia de los Coronaviridae, forma parte del género Betacoronavirus de la subfamilia Orthocoronaviridae (King AM et al, 2011) que se compone de cuatro géneros según la estructura genética que los conforma: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus (Gorbalenya AE et al, 2020).

Los géneros Alphacoronavirus y Betacoronavirus, tienen la capacidad de infectar a mamíferos (Rabi FA et al, 2020) y son los subtipos que más frecuentemente afectan a la población humana en diferentes épocas del año (Paules CI et al, 2020). Son los responsables de un cuadro clínico con síntomas respiratorios o digestivos, que en personas inmunocompetentes tiene un curso leve de enfermedad (Zhu N et al, 2020).

Por el contrario, el tipo SARS-COV-2, procedente de un reservorio animal (Lam TT et al, 2020) y con una elevada relación con los coronavirus que se han encontrado en murciélagos, así como también con similitud con el SARS-COV, virus responsable del brote de SARS, produce un cuadro clínico grave con una elevada transmisibilidad y un aumento de la morbilidad y mortalidad de la población a nivel mundial. Este nuevo virus, es el séptimo coronavirus identificado hasta el momento, capaz de causar patología en el ser humano (Su S et al, 2016).

La secuencia genómica del SARS-CoV-2, se compone de 29.903 nucleótidos, con una estructura similar a la de otros coronavirus. Comparte un 80 % de identidad de secuencia con el SARS-CoV y un 50 % con el MERS-CoV, dos tipos de coronavirus que también han sido causa de brotes de enfermedad en algunas partes del mundo en el pasado (Ksiazek TG et al, 2003).

El coronavirus tipo MERS-CoV del género betacoronavirus, causó un brote de enfermedad respiratoria grave en Oriente Medio en el año 2012, lo que originó varios casos de enfermedad a causa de los movimientos religiosos de la población, fenómeno que facilitó su propagación.

Este tipo de coronavirus fue aislado en humanos, camellos y murciélagos. En los pacientes con infección aguda para este tipo de virus, se encontró una relación directa con el foco de inicio de la enfermedad al haber viajado o estado en contacto con personas de Oriente Medio (Zaki AM et al, 2012).

El genoma del nuevo virus SARS-COV-2 está formado por 14 marcos de lectura abiertos denominados ORF por sus siglas en inglés “open Reading frame”, que codifican 16 proteínas no estructurales por el gen ORF1ab, capaces de formar el complejo replicasa. Al mismo tiempo, también se compone de nueve proteínas accesorias y de cuatro proteínas estructurales (Yuki K et al, 2020) (Yao H et al, 2020).

1.3.1. Proteínas estructurales de los coronavirus y del SARS-COV-2

- **Proteína S** (proteína espícula): forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus, dándole forma de corona. Esta proteína contiene el dominio de unión al receptor celular y es, por tanto, la determinante del tropismo del virus y la que presenta actividad de fusión de la membrana viral con la membrana celular mediante la unión al receptor de membrana enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la membrana celular de la célula huésped, lo que permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a ser infectada.

La proteína S del SARS-COV-2 es diferente con la de los otros coronavirus capaces de infectar al ser humano, al ser de mayor longitud (Bosch BJ et al, 2003). Esta característica es la responsable de que se identificase como un nuevo virus

- **Proteína E** (envoltura, cubierta)
- **Proteína M** (membrana)
- **Proteína N** (nucleocápside): es la única proteína estructural que se encuentra en el interior del virión asociada al ARN viral ya que las otras tres, las proteínas estructurales S, E y M, se asocian a la envuelta viral.

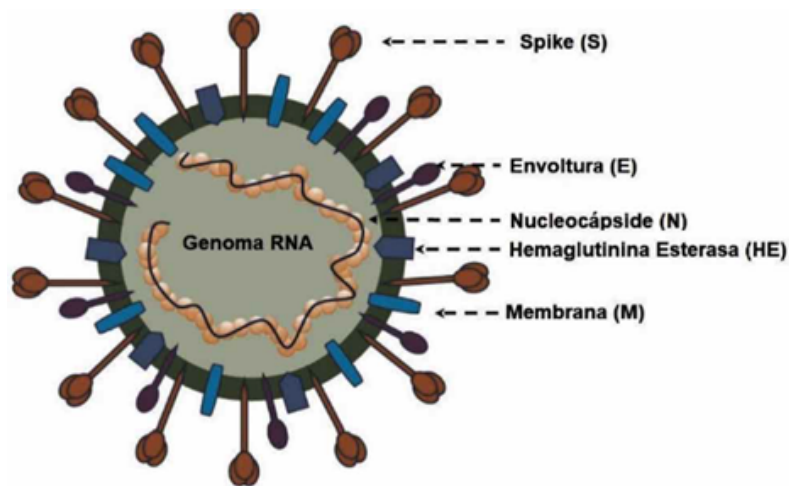


Figura 1. Virión de SARS-COV-2 (Jin Y et al, 2020).

1.4. Patogenicidad del SARS-COV2

Para que el genoma vírico pueda penetrar en la célula que se va a infectar, la proteína S se ha de cortar mediante la enzima proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) que la subdivide en dos unidades (S1 y S2), la subunidad S2 es la que facilita la fusión de ambas membranas lo que permite que el genoma vírico sea capaz de entrar por endocitosis en la célula del huésped (Walls AC et al, 2020).

Por otro lado, la subunidad S1, es responsable de unirse al receptor de la célula huésped (Li W et al, 2003).

El primer mecanismo para conseguir acceder al interior celular es que la célula que va a ser infectada tenga en su superficie el receptor ACE2 (Zhou P et al, 2020) y también que presente la enzima proteasa TMPRSS2, para conseguir así la fusión de las membranas. Ambos componentes presentan una distribución no homogénea en las células del organismo donde pueden encontrarse (Hoffmann M et al, 2020).

Varios estudios detectaron que la proteína S del coronavirus SARS-COV-2, puede cortarse por otro tipo de proteasas a parte de la proteasa TMPRSS2, como la proteasa furina y la catepsina L (Mahmoud IS et al, 2020). La proteasa furina, no se ha detectado en otros tipos de coronavirus con capacidad infectiva en el ser humano, motivo por el que se ha postulado que su presencia puede ser una de las causas de su rápida transmisibilidad (Xia S et al, 2020).

El receptor ACE2, se encuentra en células del tracto respiratorio bajo a nivel de las células alveolares tipo 2, células del corazón y de los riñones, del aparato digestivo y de la vejiga (Zou X et al, 2020) (Dayaramani C et al, 2021). Presenta un papel importante en la regulación de la presión arterial por sus diferentes acciones: vasodilatadora, antiinflamatoria, antifibrosis y su capacidad para favorecer la natriuresis.

En el organismo, encontramos el receptor ACE y el receptor ACE2. El primero, interviene en la conversión de la enzima angiotensina I que es inactiva, en angiotensina II que es una hormona activa con actividad vasoconstrictora, capaz de producir la liberación de aldosterona en las glándulas suprarrenales y de vasopresina por la hipófisis, consiguiendo así la retención de sodio por los riñones y causar un aumento de la volemia que se traducirá en un aumento de la tensión arterial.

El receptor ACE2, tiene un efecto inverso en el organismo, como se ha mencionado anteriormente. Permite la degradación de angiotensina II en tres metabolitos diferentes (desaspartil-angiotensina II (angiotensina III), angiotensina IV, angiotensina 1-7) y a su vez también es capaz de degradar la angiotensina I en angiotensina 1-9 que es inactiva (Soler MJ et al, 2008).

En algunos estudios publicados, se ha detectado que pacientes con infección por Covid-19 severa, presentaban niveles de angiotensina II elevados, correlacionándolo con la carga viral y el grado de afectación pulmonar. Esta elevación podría justificarse por la inhibición de ACE2 por el propio virus, que causaría una desregulación del eje renina-angiotensina (Li W et al, 2003). Si los niveles de angiotensina II se elevan, producirán un aumento de los niveles de aldosterona y de vasopresina en el organismo al encontrarse uno de los factores de freno del eje inhibido.

Algunos estudios señalan que los niveles de ACE2 son mayores en el sexo masculino, en personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular y con diabetes mellitus (Wallentin L et al, 2020).

Una vez el genoma vírico de ARN monocatenario se encuentra en el citoplasma celular, tras la liberación de la nucleocápside vírica, actuará como ARN mensajero, transcribiendo el gen de la replicasa viral a través de ORF1a y ORF1b, y traducirá el ARN monocatenario de polaridad negativa formado a partir de la cadena de ARN monocatenario de polaridad positiva, en las poliproteínas pp1a y pp1ab que posteriormente sufrirán un proceso de proteólisis para sintetizar así las 16 proteínas no estructurales del virus, necesarias para formar el complejo replicasa transcriptasa (RTC)

que será empaquetado en vesículas de doble membrana en el retículo endoplasmático celular (Perlman S et al, 2020).

Este complejo RTC, será el encargado de replicar y sintetizar un conjunto de ARN mensajero subgenómico que codificará para la fabricación de las 4 proteínas estructurales S, M, E, N del virus, así como también proteínas accesorias. Una vez se ha producido la replicación del genoma vírico y el ensamblaje de las nuevas partículas en el aparato de Golgi, estas serán enviadas al exterior celular, liberando así las nuevas partículas víricas formadas (He F et al, 2020) (Masters P, 2006).

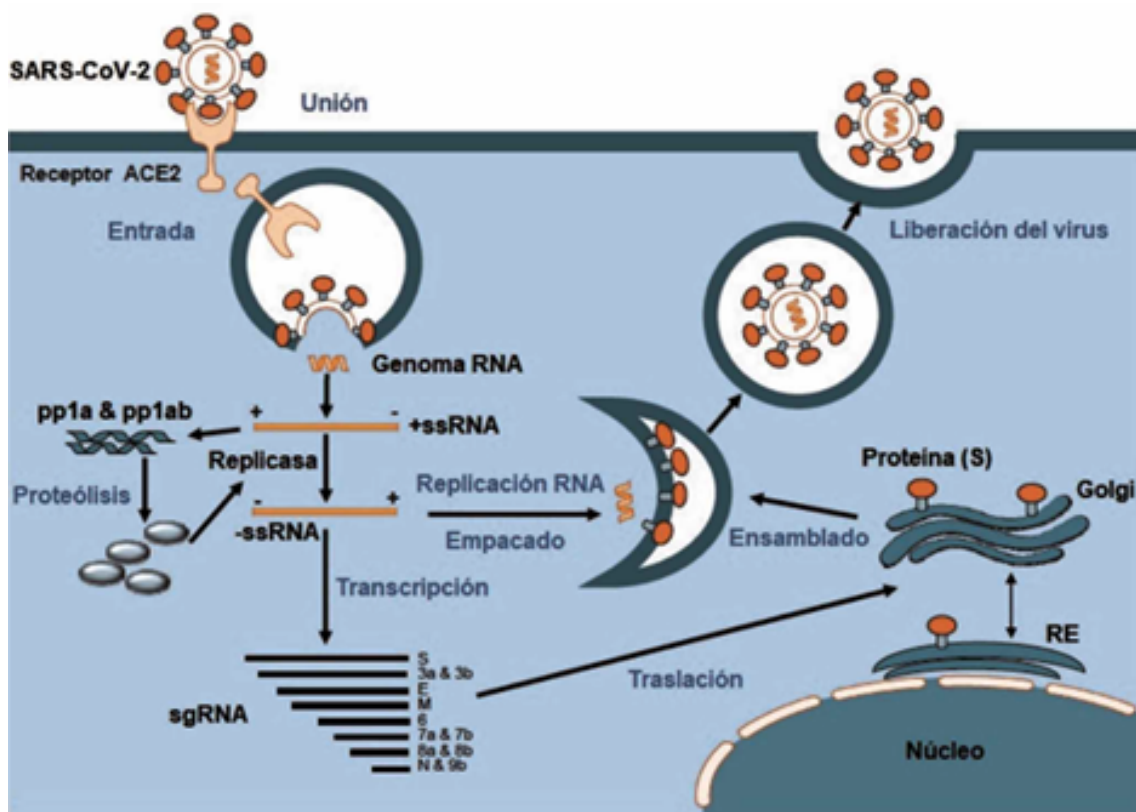


Figura 2. Esquema del mecanismo de patogenicidad vírico. (Pastrian-Soto G, 2020)

1.5. Variantes del SARS-COV-2

Cualquier virus es capaz de sufrir mutaciones y cambios en su genoma con el tiempo, haciendo que se modifique su transmisibilidad, su virulencia y la respuesta inmunitaria propagando y aumentando los casos de personas infectadas al producir ventajas adaptativas (Krause PR et al, 2021).

Esto, también ocurre en el virus SARS-COV-2, dónde durante los meses de pandemia, ha podido observarse como se han producido diferentes mutaciones y variaciones que han cambiado el genoma vírico, lo que ha originado que las personas pudieran reinfectarse en varias ocasiones, y presentar síntomas clínicos diferentes al modificarse la capacidad infectiva del virus, al no poseer inmunidad frente las nuevas variantes (Fisman DN et al, 2021).

1.5.1. Tipos de variantes

1.5.1.1. OMICRON (linaje B.1.1.529)

Esta cepa, apareció por primera vez en Botswana en noviembre del año 2021 y poco tiempo después se detectaron casos de esta variante en Sudáfrica (Wolter N et al, 2022), con un aumento de los casos de infección y una rápida expansión a otros países que produjo un incremento de la incidencia de los casos, hasta llegar a una distribución global mundial (Abdullah F et al, 2022).

La variante inicial de este grupo fue la Omicron BA.1. Posteriormente, aparecieron subvariantes con diferentes capacidades de infección y propagación, siendo la subvariante BA.2 la que afectó a nivel mundial. La variante Omicron del SARS-COV-2, se caracterizó por una elevada contagiosidad, pero con un cuadro clínico de sintomatología leve. (Jorgensen SB et al, 2022) (Altarawneh HN et al, 2022) (Maslo C et al, 2022).

No obstante, aunque el número de casos graves fue menor en comparación con otras variantes, el factor de haber aumentado el número de contagios también causó saturación de los centros asistenciales (Faust JS et al, 2022).

1.5.1.2. ALFA (linaje B.1.1.7)

Esta variante se detectó a finales del año 2020 en Reino Unido, para posteriormente extenderse al resto de países. La literatura que hace referencia a la capacidad virulenta de esta variable destaca su mayor capacidad para causar sintomatología grave en comparación con las variables anteriores (Davies NG et al, 2021) (Volz E et al, 2021).

1.5.1.3. BETA (linaje B.1.351)

Esta variable apareció también en Sudáfrica a finales del 2020, detectándose posteriormente en otros países, pero sin llegar a causar una afectación mundial (Tegally H et al, 2021).

1.5.1.4. GAMMA (linaje P.1)

Detectada por primera vez en Japón en diciembre del año 2020 y posteriormente en Brasil y otros países. Al igual que la variable Beta, tampoco afectó a nivel mundial (Faria NR et al, 2021).

1.5.1.5. DELTA (linaje B.1.617.2)

Variable detectada en la India en diciembre del año 2020, convirtiéndose posteriormente en la cepa más prevalente a nivel mundial, hasta la aparición de la variable Omicron.

Lo que diferenció a la variable Delta de las variables víricas previas, fue su elevado poder de transmisibilidad, su mayor potencial de causar enfermedad y de requerir ingreso hospitalario (Sheikh A et al, 2021) (Twohig KA et al, 2022).

1.6.Mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2

Desde la aparición del nuevo coronavirus SARS-COV-2, se han postulado diferentes teorías de transmisión. Con la aparición de los primeros casos de neumonía atípica en personas que tenían relación con un mismo foco, el mercado de animales vivos en una provincia de China, se pensó que la transmisión podía ser por consumo o contacto con alguno de los animales pero posteriormente, al aparecer nuevos casos en otros países y continentes, en poblaciones que no tenían relación con el foco inicial ni habían estado en contacto con personas procedente de ninguna región de China, se plantearon

diferentes mecanismos de transmisión que habían hecho que el nuevo virus tuviera una rápida propagación y dispersión a nivel mundial.

Desde la aparición de este nuevo tipo de coronavirus, la OMS ha postulado diferentes teorías sobre cuál fue el mecanismo de transmisión inicial. Algunas de las teorías postuladas se detallan a continuación.

1.6.1. Teorías de transmisión del virus:

Este virus suscitó múltiples teorías sobre su transmisión, con el paso de los meses y su rápida propagación, se descartaron muchas de ellas mientras otras cobraban importancia.

La hipótesis de la transmisión zoonótica se postuló dada la similitud que existía entre el genoma del nuevo virus SARS-COV-2 y el genoma de otros virus del género coronavirus que se habían detectado en animales, concretamente en murciélagos. Existía un porcentaje de similitud elevado con los siguientes tipos detectados. Un 96,2% de similitud con el coronavirus RaTG13, un 93,3% con el coronavirus RmYN02 y un 92,6% con el coronavirus RshSTT200 y RshSTT182 (Lam TT et al, 2020).

Otros de los animales con los que también se ha encontrado similitud genómica aparte de con los murciélagos, es con los pangolines malayos y chinos, con un porcentaje de similitud del 90,1%. No obstante, a pesar de la elevada similitud identificada en el genoma del SARS-COV-2 con el genoma de otros tipos de coronavirus, tras analizar todos los animales que podían encontrarse en el mercado donde se detectó el principal

foco de infección, ninguno presentó infección vírica aguda, así como tampoco la presencia de anticuerpos para este tipo de virus (Drexler JF et al, 2013) (Zheng J, 2020).

Tampoco se ha podido demostrar la transmisión a través de un hospedador intermedio que actuara como vehículo de transmisión con capacidad de infectar al ser humano pues, a pesar de hallar virus similares en algunos animales, estos no suelen ser de contacto habitual para las personas motivo por el que esta hipótesis tampoco ha podido demostrarse.

Al no poderse justificar la transmisión zoonótica, se postularon teorías de contaminación a través de la cadena alimentaria y por accidente de laboratorio, dado que, en la ciudad de Wuhan, donde se inició el foco de infección, se encontraba el laboratorio del instituto de virología que en ese momento estaba realizando estudios de la secuenciación del genoma de un tipo de coronavirus, el CoV RaTG13, que presenta un 96,2% de similitud genómica con el SARS-COV-2. Este laboratorio, a pesar de haber realizado un traslado en las mismas fechas de la aparición del nuevo virus, no alertó en ningún momento de un error en las instalaciones u otro tipo de problema, por lo que el gobierno de China descartó esa posibilidad de transmisión.

1.6.2. Transmisión y propagación vírica entre el ser humano:

A pesar de las diferentes hipótesis de transmisión en los primeros casos de infección, que, hoy en día según la literatura revisada, sigue teniendo un origen incierto, si que se ha podido estudiar el mecanismo de transmisión de las partículas víricas entre el ser humano (Chan JF et al, 2020).

Del mismo modo que los coronavirus causantes del cuadro respiratorio conocido como catarro común y otros virus respiratorios, el coronavirus tipo SARS-COV-2, también se transmite principalmente a través de la vía aérea mediante gotas y aerosoles cargados de partículas víricas que son emitidos durante el habla y la realización de algunos procedimientos (Van Doremalen N et al, 2020) en una persona infectada sin necesidad de presentar sintomatología clínica, a una persona sin infección cuando se encuentran a una corta distancia (distancia menor a 2 metros) o a mayor distancia en espacios cerrados y con escaso sistema de ventilación (Duval D et al, 2022) (Chu VT et al, 2021), lo que facilita la entrada de estas partículas víricas a través de la vía respiratoria o del contacto con las mucosas (Meyerowitz EA et al, 2021) (Klompas M et al, 2020).

Para afirmar que un microorganismo infeccioso es capaz de transmitirse y propagarse a través de aerosoles, ha de presentar los criterios de Jones y Brosseau, establecidos años antes de la pandemia actual. Estos criterios postulan que los aerosoles producidos han de contener partículas del microorganismo vivo en cantidad suficiente para poder infectar y poder acceder a los tejidos diana de forma accesible (Jones RM et al, 2015).

La posibilidad de transmisión a través de contacto de superficies contaminadas por partículas emitidas desde la vía respiratoria de una persona infectada también se ha estudiado, pero los estudios realizados no son concluyentes y en caso de aparecer infección por este mecanismo de transmisión, los casos son minoritarios a pesar de que, en el laboratorio, se ha podido observar la viabilidad del virus durante un determinado tiempo sobre algunas superficies. (Birgand G et al, 2020) (Gandhi RT et al, 2020) (Harrison AG et al, 2020).

No se han documentado casos de transmisión fecal-oral (Wang W et al, 2020) y la transmisión vertical madre-hijo a través de la placenta también es poco probable. Los estudios realizados en casos de bebés infectados de madre con infección, documentan que la causa más probable de transmisión es la vía aérea en el momento del parto o por el contacto con secreciones respiratorias de la madre. No existe hasta la fecha contraindicación de interrumpir la lactancia materna dado que no se han identificado partículas víricas en la leche de la madre (Naidu SAG et al, 2022).

1.7.Periodo de incubación y de capacidad infectiva:

El potencial de transmisión del virus SARS-COV-2 así como su capacidad de infección a un individuo previamente sano, se puede iniciar antes de la aparición de los síntomas (Rothe C et al, 2020), siendo más elevada su capacidad de transmisión en los primeros días de la aparición de la sintomatología clínica para posteriormente ir descendiendo su capacidad infectiva con la evolución del cuadro clínico al presentar una reducción de la carga vírica como se ha objetivado en diferentes estudios que destacan una capacidad de transmisión vírica es poco probable a los diez días de enfermedad, en un paciente inmunocompetente que ha presentado mejoría y/o resolución completa de la sintomatología (Zou L et al, 2020) (Ke R et al, 2022).

En muestras analizadas de pacientes con resolución de síntomas clínicos y sin necesidad de haber presentado un cuadro clínico grave, se vio que, en algunos casos, la carga viral podía seguir detectándose a pesar de que ya no existiera capacidad infectiva, por lo que no todos los individuos eliminan el virus en una misma pauta a pesar de presentar

mejoría clínica (Liu Y et al, 2020), existiendo un nivel de carga vírica a partir del cual es poco probable la transmisión de la infección (Zhou F et al, 2020) (Kim MC et al, 2021).

Con la aparición de las nuevas cepas de coronavirus SARS-COV-2, se cuestionó si el periodo de incubación y la capacidad infectiva sería similar o podría haber sufrido variaciones. Un estudio publicado en la revista “New England Journal of Medicine”, demostró que, en las nuevas variantes, en concreto la variante Omicron, el pico de mayor carga vírica aparecía con el inicio de la sintomatología clínica y no tanto en la fase preclínica, pero al igual que en las variantes anteriores, pasados los diez días de infección, la detección de ARN vírico era mínima por lo que también lo era su capacidad de transmisión (Boucau J et al, 2022).

1.8. Presentación clínica de la enfermedad por SARS-COV-2:

Como se ha comentado con anterioridad, los coronavirus suelen causar un cuadro respiratorio leve en personas inmunocompetentes con la excepción de tres tipos de coronavirus: MERS, SARS-COV y el nuevo coronavirus SARS-COV-2.

Este último coronavirus, causante de la enfermedad por COVID-19, tiene un amplio espectro de sintomatología clínica pudiendo cursar con cuadros leves y asintomáticos hasta cuadros evolucionados con patología respiratoria grave que deriven en fallo multiorgánico y muerte. En pacientes jóvenes, el curso clínico de enfermedad suele ser benigno mientras que, en personas de mayor edad, por encima de los 65 años, las manifestaciones clínicas son de mayor gravedad (Gautret P et al, 2020).

También se ha detectado en diferentes estudios, que pacientes con enfermedades de base o presencia de comorbilidades, con factores de riesgo cardiovascular mal controlado, tienen mayor probabilidad de presentar un cuadro clínico grave en caso de infección por el SARS-COV-2 con mayor riesgo de precisar ingreso hospitalario y medidas invasivas de soporte y tratamiento (Grasselli G et al, 2021). Los factores que más se han relacionado con un curso tórpido de enfermedad son la presencia de obesidad y de diabetes mellitus, en comparación con las personas que no presentan estas enfermedades (Harrison SL et al, 2021).

Estudios recientes, también han puesto de manifiesto que la infección por SARS-COV-2, puede causar alteración del perfil hepático como otra de sus afectaciones extrapulmonares, siendo más frecuente y grave en pacientes con patología hepática previa como cirrosis, carcinoma hepático o la enfermedad de hígado graso no alcohólico. (Papagiouvanni I et al, 2023) (Jeeyavudeen MS et al, 2023).

La sintomatología más común documentada durante los meses de pandemia ha sido tos, fiebre, disnea y cefalea, que puede asociarse con clínica digestiva, anosmia, ageusia y lesiones cutáneas. En algunos casos los pacientes infectados han permanecido asintomáticos (Mojica-Crespo R et al, 2020) (Thakkar AN et al, 2020).

El problema del COVID-19, ya no es únicamente los síntomas clínicos que puede causar en la fase aguda de la enfermedad, si no las secuelas que pueden quedar a causa del estado proinflamatorio sistémico que se produce y la capacidad que tiene para afectar al tejido pulmonar (Xu Z et al, 2020) (Yuki K et al, 2020).

1.9.Morbilidad y mortalidad por SARS-COV-2:

Hay varios factores demostrados que se asocian con el aumento de la morbimortalidad y con el riesgo de infección grave en caso de contagio por el virus SARS-COV-2, como son: edad avanzada, presencia de factores de riesgo cardiovascular de base, paciente diabético tipo 1 o tipo 2, paciente con obesidad o la presencia de enfermedad pulmonar crónica establecida (Huang C et al, 2020) (Wu C et al) (Cai Q et al, 2020) (Yifan C et al, 2020).

Los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, así como la presencia de hipertensión arterial, se engloban en un grupo de población de riesgo con mayor tasa de presentar infección grave en caso de contagio por el SARS-COV-2 (Bajgain KT et al, 2021) y una mayor probabilidad de precisar ingreso hospitalario, probablemente por el aumento de los niveles de ACE2, y la mayor capacidad de presentar un estado proinflamatorio sistémico, junto una activación de las vías de coagulación y la aparición de disfunción de las células endoteliales (Mandeep R et al, 2020) (Fang L et al, 2020).

Algunos estudios postulan que este tipo de población, puede presentar niveles elevados de ACE2 al encontrarse muchos de ellos en tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas de la angiotensina II (ARA-II), pudiendo aumentar el riesgo de infección (Zhou F et al, 2020), no obstante, no se aconseja suspender el tratamiento farmacológico en caso de infección si el paciente está con él al verse que niveles elevados de ACE2 tienen un papel protector al reducir la extensión de la lesión pulmonar en caso de infección (Reynolds HR et al, 2020).

De igual forma, no se ha podido verificar un mayor riesgo de infección en pacientes a causa de estos fármacos. Si bien, sí se ha visto que un elevado número de pacientes en tratamiento con estos fármacos han presentado una infección banal sin presentar mayor porcentaje de casos graves, se cree que esto se debe al elevado porcentaje de población con patología hipertensiva que precisa de esta medicación (Mancia G et al, 2020) (Vaduganathan M et al, 2020).

1.10. EPIDEMIOLOGÍA Y DEFINICIONES DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

1.10.1. Definición de enfermedad cardiovascular

La Organización Mundial de la Salud (OMS), engloba dentro del término enfermedad cardiovascular, una serie de patologías con afectación cardíaca y de los vasos sanguíneos que incluyen: enfermedades cerebrovasculares, arteriopatía periférica, cardiopatía coronaria, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas, hipertensión arterial, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (OMS 2017).

Las enfermedades cardiovasculares pueden afectar a cualquier individuo y son las responsables de un elevado número de muertes al año. Son la primera causa de muerte en España y en el mundo y presentan un mayor riesgo de aparición a partir de los 60 años y se ha demostrado que su prevalencia aumenta con la edad de forma similar en ambos sexos (OMS 2017).

Este tipo de entidades tiene un origen común que es la presencia de aterogénesis y la formación de la placa de ateroma. A causa de la relación entre diferentes factores considerados de riesgo, el estilo de vida poblacional y la edad, se produce la acumulación de depósitos de sustancia en su mayor composición lipídica, que forman la placa de ateroma en la luz vascular, alterando la estructura de los vasos circulatorios y pudiendo causar los eventos cardiovasculares anteriormente mencionados (Rhoads JP et al, 2018).

Una persona que presenta aterosclerosis en un territorio vascular tiene mayor riesgo de presentarlo también en otros territorios de organismo, así como una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular (Mostaza JM et al, 2019).

1.10.2. Morbilidad y mortalidad por las enfermedades cardiovasculares en España

Durante el siglo pasado y el actual, la enfermedad cardiovascular, es una de las primeras causas de enfermedad y muerte en el mundo, sobre todo en los países desarrollados. En países en vía de desarrollo no se dispone de información sobre valores reales de estas patologías por lo que es difícil determinar las principales causas de muerte con certeza (Yusuf S et al, 2004).

El Instituto Nacional de Estadística (INE), en su informe publicado a finales de noviembre de 2021 detalla las principales causas de defunción en el año 2020 en España. El porcentaje de defunciones globales respecto al año anterior aumentó más de

un 17,9% con un porcentaje más alto en mujeres; 18,5% más respecto al año anterior en comparación al 17,4% más de hombres fallecidos en el año 2020.

De las 493.776 defunciones ocurridas en el año 2020, el 24,3% fueron por causa de enfermedades del sistema circulatorio, seguidas por las enfermedades neoplásicas que constituyeron el 22,8% de muertes totales. En tercer lugar, se situaron las enfermedades infecciosas, con la inclusión de enfermedad por COVID-19 tanto confirmada como sospechada, que representaron el 16,4% de las defunciones totales.

Al comparar con los años anteriores a la pandemia de COVID-19, en el año 2020, la tasa de defunción por enfermedad infecciosa aumentó un 1220,4%, mientras que las defunciones por enfermedades del sistema circulatorio lo hicieron en un 2,8% continuando como la principal causa de muerte.

En la Tabla 1, se detalla en valores absolutos, el número de defunciones en el año 2020, las muertes por enfermedad del sistema circulatorio ocupan el primer lugar y las muertes de causa infecciosa el tercero. No obstante, en la Tabla 2, la principal causa de muerte detallada, sin formar parte de ningún conjunto de enfermedades, es la infección por COVID-19. Esta fue en el año 2020 la principal causa de muerte, pero globalmente, las enfermedades cardiovasculares continuaron como la primera causa de muerte.

Tabla 1. Defunciones por capítulos de la CIE-10 en España. Año 2020.

Defunciones por capítulos de la CIE-10. Año 2020

Valores absolutos y porcentajes

Capítulos de la CIE-10	Defunciones	%
Total Defunciones	493.776	100,0
Enfermedades del sistema circulatorio	119.853	24,3
Tumores	112.741	22,8
Enfermedades infecciosas y parasitarias(1)	80.796	16,4
Enfermedades del sistema respiratorio	42.423	8,6
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	27.508	5,6
Trastornos mentales y del comportamiento	21.697	4,4
Enfermedades del sistema digestivo	21.565	4,4
Causas externas de mortalidad	16.078	3,3
Enfermedades del sistema genitourinario	15.810	3,2
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	15.290	3,1
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio	9.475	1,9
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	5.225	1,1
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo de la inmunidad	2.062	0,4
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	1.902	0,4
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	823	0,2
Afecciones originadas en el periodo perinatal	518	0,1
Embarazo, parto y puerperio	10	0,0

(1) Covid-19 virus identificado y virus no identificado (sospechoso) se incluye en el grupo de las enfermedades infecciosas y parasitarias

(Fuente del Instituto Nacional de Salud (INE))

Tabla 2. Defunciones según las causas de muerte más frecuentes en España. Año 2020.

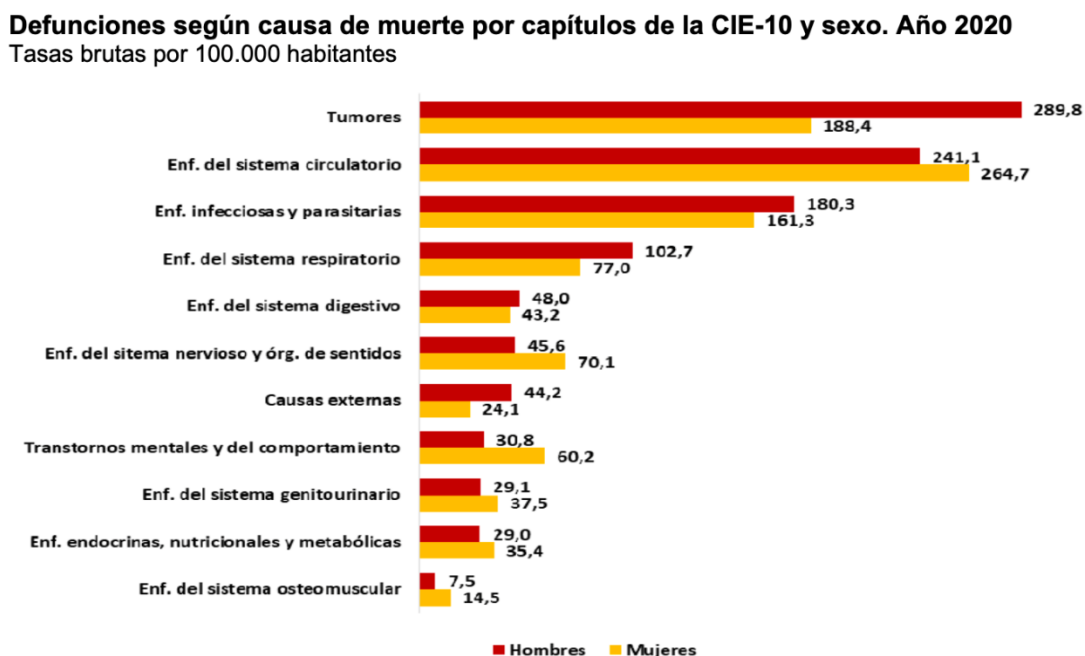
Defunciones según las causas de muerte más frecuentes. Año 2020

Valores absolutos y variación porcentual

	Total	Hombres	Mujeres	Variación total 2020/2019	Variación hombres 2020/2019	Variación mujeres 2020/2019
Total enfermedades	493.776	249.664	244.112	17,9%	17,4%	18,5%
Covid-19 virus identificado	60.358	32.498	27.860
Enfermedades isquémicas del corazón	29.654	18.123	11.531	1,4%	2,3%	-0,1%
Enfermedades cerebrovasculares	25.817	11.264	14.553	0,4%	1,6%	-0,5%
Cáncer de bronquios y pulmón	21.893	16.599	5.294	-0,4%	-1,9%	4,4%
Demencia	20.822	6.622	14.200	-5,9%	-10,4%	-3,6%
Insuficiencia cardiaca	19.358	7.597	11.761	1,7%	2,8%	0,9%
Enfermedad de Alzheimer	15.571	4.515	11.056	6,4%	3,9%	7,4%
Covid-19 sospechoso	14.481	6.419	8.062
Enfermedad hipertensiva	14.271	4.694	9.577	20,4%	22,5%	19,4%
Enf. crónicas de las vías respiratorias inferiores	12.734	9.044	3.690	-7,8%	-8,7%	-5,4%
Diabetes mellitus	11.297	5.084	6.213	17,1%	17,4%	16,9%
Cáncer de colon	11.131	6.394	4.737	-3,6%	-5,4%	-1,1%
Neumonía	8.768	4.704	4.064	-6,6%	-2,7%	-10,6%
Cáncer de páncreas	7.427	3.824	3.603	1,6%	3,4%	-0,3%
Insuficiencia renal	7.351	3.342	4.009	1,7%	0,2%	3,0%

(Fuente del Instituto Nacional de Salud (INE))

Figura 3. Defunciones según causa de muerte por capítulos de la CIE-10 y sexo en España. Año 2020.



(Fuente del Instituto Nacional de Salud (INE))

1.10.3. Impacto socioeconómico de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema de salud importante a nivel mundial por lo que es prioritario instaurar un plan de prevención para minimizar su incidencia.

Los países, con ingresos económicos medio-bajos, disponen de menos recursos para poder aplicar medidas preventivas y por ello el mayor número de defunciones por estas patologías, ocurren en esos territorios.

El riesgo de presentar un evento adverso aumenta con la edad, aunque afecta también a personas jóvenes en edad de trabajar, lo que produce una pérdida importante de años de vida y repercute económicamente en el producto Interior Bruto (PIB).

Según la OMS, puede reducir el PIB hasta en un 6,77% en los países con ingresos bajos y medios (OMS 2022).

Al mismo tiempo, presentar un mayor número de factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, incrementa a su vez el gasto sanitario global por un aumento en las demandas asistenciales, prescripción farmacológica y en el uso de diferentes recursos para minimizar el riesgo derivado de estos factores (Wilkins E et al, 2017).

1.11. Riesgo cardiovascular

Se define como riesgo cardiovascular, la probabilidad que tiene un individuo de presentar un evento coronario o cardiovascular en el futuro para en un periodo de tiempo, que oscila entre los cinco y diez años.

Se reconocen como evento coronario o evento cardiovascular la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica, la enfermedad arterial periférica o la patología de la arteria aorta y la insuficiencia cardíaca entre otras (Alegría Ezquerro E et al, 2012).

El concepto de probabilidad implica diferentes factores y elementos que al combinarse ocasionan que un mismo grupo de personas, presente diferente grado de factor de riesgo, por tanto, el riesgo individual depende de una serie de elementos que pueden ser factores no modificables y factores modificables (Bejarano JM et al, 2011).

Conocer el riesgo cardiovascular de cada individuo, permite aplicar medidas de prevención para reducir la probabilidad de presentar dicho evento adverso a través de instaurar modificaciones en el estilo de vida y de tratamientos farmacológicos. Aun así, al hablar de probabilidad, presentar algún factor de riesgo cardiovascular, no implica la necesidad de desarrollar patología (Berry JD et al 2012).

Del mismo modo, la ausencia de los factores considerados de riesgo no elimina la posibilidad de sufrir un evento cardiovascular adverso, aunque sí reduce su incidencia (Stamler J et al 2012).

En el estudio de Khot UN et al, se vio que el 90% de las personas que presentaron un evento cardiovascular adverso, tenían algún factor de riesgo que podía ser modificable o no modificable (Khot UN et al 2003). Cuantos más factores de riesgo presenta de forma simultánea una persona, mayor es el riesgo cardiovascular (Yang ZJ et al 2012).

Con la evolución de los años, se ha confirmado que algunos de estos factores de riesgo cardiovascular intervienen de forma más intensa y causan un aumento de la morbilidad y mortalidad a nivel de la población mundial.

Uno de los principales factores de riesgo, es el estilo de vida. En el que el sedentarismo constituye un factor de aumento del riesgo muy importante (Abu-Omar K et al, 2008). En los últimos años de pandemia y a causa del confinamiento, una gran parte de la población ha pasado a tener un estilo de vida con tendencia al sedentarismo y secundariamente un aumento del riesgo cardiovascular por aparición o empeoramiento de los parámetros antropométricos y clínicos que forman parte del riesgo cardiovascular.

De forma paralela, antes del inicio de la pandemia, la sociedad actual, se encontraba con otro tipo de pandemia, “la obesidad”, a causa de los patrones alimenticios y el estilo de vida de la población, que habían producido un aumento de obesidad tanto en la población adulta como en la adolescente-infantil (CDC, 2012).

Este aumento de obesidad y sobrepeso, en la mayoría de los casos, se relacionó con un empeoramiento de los valores de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y por este motivo se propuso el concepto de “riesgo cardiometabólico” que engloba los factores de riesgo cardiovascular clásicos ya conocidos, junto con los de riesgo metabólico en los que destaca el síndrome metabólico y la diabetes mellitus que cada vez eran más prevalentes en la población mundial.

Para poder tener un conocimiento del estado de salud global de la persona y conocer su riesgo, es preciso determinar por un lado los factores de riesgo cardiovascular clásicos y, por otro, los parámetros metabólicos al encontrarse interrelacionados (Nieto-Martínez R et al, 2021) (Drozd D et al, 2021).

Esta valoración es de suma importancia porque la población con un riesgo cardiovascular clásico normal o en el límite, puede tener una probabilidad elevada de sufrir un evento cardiovascular adverso, si además presenta un riesgo metabólico elevado. Mientras que, la población que ya presenta de base un alto riesgo cardiovascular aumentará la probabilidad de sufrir un evento y complicaciones secundarias si también tiene un riesgo metabólico elevado. Esta doble determinación del riesgo ayuda a intensificar la estrategia preventiva en pacientes que por tener un riesgo cardiovascular aislado bajo o ausente en un primer momento no se realizaría ningún tipo de intervención preventiva específica (Eckel RH et al, 2006).

1.11.1. Marco histórico

En el siglo XIX, las principales causas de enfermedad y muerte eran las epidemias de enfermedades infecciosas. No fue hasta el año 1928 en el que Alexander Fleming, descubrió la penicilina, momento a partir del cual con la aparición de los antibióticos, y modificaciones en las medidas de salud pública y de higiene, se empieza a controlar y reducir los índices de contagio de las patologías infecciosas.

Al poder controlar la causa del mayor número de muertes, la esperanza de vida de la población aumentó, y con ello aparecieron nuevas patologías, ocupando las enfermedades cardiovasculares la primera causa de muerte (O'Donnell CJ et al 2008).

En el año 1948, se inició el Estudio de Framingham, que ha sido la investigación con mayor contribución al conocimiento de la epidemiología de la patología cardiovascular y el que más años ha durado.

El estudio se desarrolló en la población de la localidad de Framingham, Massachusetts, situada al oeste de Boston. Esta población ya había participado previamente en una investigación sobre la tuberculosis con buena colaboración y resultados. La primera cohorte reclutada fue de 5209 habitantes de entre 30-60 años, sin enfermedades de base ni factores de riesgo (Mahmood SS et al 2014).

El estudio de Framingham comprobó que la hipertensión y el colesterol aumentaban el riesgo de enfermedad coronaria, y posteriormente se estudió la relación que tenía el tabaco, la obesidad, las enfermedades del perfil glucémico y la actividad física con las enfermedades coronarias.

Presentar todos o alguno de estos factores considerados de riesgo, aumenta la probabilidad de aterosclerosis en ambos sexos y esta también se acentúa a medida que aumenta la edad de la persona. No todos los individuos desarrollaban un evento adverso lo que significaba que existía un componente ambiental y personal que condicionaba la aparición de enfermedad (Balcells M 2016).

Dada la tendencia al incremento de eventos cardiovasculares que causan un aumento en la mortalidad de las personas y las investigaciones realizadas, se desarrollaron unas guías que permitían calcular el riesgo de presentar un evento cardiovascular, que posibilitaban evaluar el riesgo de padecer un evento coronario mediante el análisis de diferentes parámetros de riesgo que, en caso de estar presentes, aumentan el riesgo de sufrir estas patologías.

Esto permitió realizar una prevención primaria al poder intervenir en las modificaciones de diversos factores de riesgo con cambios en el estilo de vida o instauración de medidas terapéuticas.

Posteriormente aparecieron otros índices para cuantificar el riesgo cardiovascular, entre los que destacan el de Kannel en 1976, en el que se evalúan diferentes factores de riesgo, años más tarde, en 1998, Wilson publicó el Score de riesgo de Framingham, que permitía realizar una estimación a diez años y así poder clasificar a la población según el riesgo de presentar un evento adverso de enfermedad coronaria en bajo, intermedio o alto (Kannel WB et al, 1976) (Wilson PW et al, 1998).

En el siglo XX, las investigaciones del estudio de Framingham evidenciaron que a parte de los factores de riesgo conocidos como clásicos, también existían alteraciones metabólicas que se relacionaban con la presencia de eventos cardiovasculares como la Diabetes Mellitus, al encontrar una mayor tasa de mortalidad por esta causa en la población diabética (Mahmood SS et al 2014).

A las tablas de cálculo de riesgo de Framingham, le siguieron otros modelos de tablas de cálculo, para estimar el riesgo absoluto de presentar un evento cardiovascular, que surgieron al detectar que, dependiendo de la población de estudio y de la localidad se podía sobreestimar el riesgo. Tampoco tenían en cuenta otros factores como los niveles de triglicéridos, y no podían aplicarse en población que ya había presentado un evento cardiovascular además de infravalorar el riesgo en la población diabética (Cosmea AA, 2001).

En España, las tablas recomendadas por las diferentes sociedades y guías europeas son la tabla de riesgo SCORE (“Systematic Coronary Risk Evaluation”) que es de utilidad en la población de 40 a 65 años de países con bajo riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo que se valoran en esta tabla son: edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y hábito tabáquico. Una persona tiene un riesgo alto de mortalidad a los 10 años por un evento cardiovascular cuando el SCORE es superior o igual al 10%, mientras que se considera un riesgo bajo, aquellos resultados iguales o inferiores al 1% (Brotons C et al, 2014) (Conroy RM et al, 2003).

Otras tablas aceptadas en nuestra población por ser representativas y estimar de forma correcta el riesgo, son las tablas REGICOR (Registre Gironí del Cor) que tienen en cuenta la edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica y el colesterol total (Marrugat J et al, 2011). Un resultado superior o igual al 15% da un valor de riesgo alto, mientras que se considera de bajo riesgo aquellos resultados inferiores al 5% (Orozco-Beltran D et al, 2020).

Ninguna de estas tablas de cálculo de riesgo tiene en cuenta la variable que se relaciona con las alteraciones metabólicas como es la presencia de diabetes mellitus o alteraciones en la glucemia. (Ver ANEXO 1 y ANEXO 2).

1.11.2. Factores de riesgo cardiovascular

Se entiende por factor de riesgo cardiovascular (FRCV), aquel estilo de vida, enfermedad o característica biológica que causa un aumento de la probabilidad de tener un evento cardiovascular adverso.

Presentarlos, no lleva implícito el desarrollo de la patología, solo indican un riesgo, que en la mayoría de los individuos presenta un efecto sumativo con diferente grado de influencia y capacidad de potenciarse entre ellos, así como de asociarse en una misma persona. A más factores de riesgo, mayor es la probabilidad de desarrollar patología (Lobos Bejarano JM et al, 2011).

Existen diferentes formas de clasificar los factores de riesgo cardiovascular, así como diferentes métodos de cálculo de riesgo. El riesgo cualitativo es aquel en el que el cálculo está basado en la suma de todos los factores de riesgo que presenta la persona y permite clasificar en riesgo leve, moderado o alto. Por otro lado, el riesgo cuantitativo, hace referencia a la magnitud de cada factor de riesgo; en qué grado se presenta en el individuo, aportando una estimación del riesgo a través de la aplicación de fórmulas y tablas de cálculo de riesgo cardiovascular (Cosmea AA, 2001).

Los principales factores de riesgo cardiovascular pueden clasificarse de diferentes formas según la categoría en la que sean englobados (clasificación epidemiológica, clasificación clínica, clasificación según su asociación con las enfermedades cardiovasculares).

Si los clasificamos por sus características epidemiológicas encontramos factores causales o mayores con una relación causal bien establecida, factores condicionantes que presentan una clara asociación, aunque en ocasiones es difícil establecer una relación causal clara y factores predisponentes que ejercen su actividad a través de factores intermedios (Grundy et al, 1999).

Factores causales o mayores	Factores condicionantes	Factores predisponentes
Edad Hipertensión arterial Diabetes mellitus Hipercolesterolemia Hábito tabáquico	Hipertrigliceridemia Fibrinógeno Homocisteína Lipoproteína A Inhibidor del activador del plasminógeno	Obesidad Sedentarismo Sexo masculino Antecedentes familiares de enfermedad coronaria

Por otro lado, si se clasifican desde un punto de vista clínico, encontramos factores no modificables y factores modificables, también conocidos como factores de riesgo mayor o independiente. Es sobre estos últimos en los que podemos actuar con el fin de prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Graham et al, 2007).

Factores no modificables	Factores modificables
Edad Sexo Genética Historia familiar	Hipertensión arterial Hipercolesterolemia Diabetes Mellitus Tabaquismo Sobrepeso / obesidad Sedentarismo Dieta

Otra forma de clasificar los factores de riesgo cardiovascular es según su asociación y prevalencia con las enfermedades cardiovasculares, pudiendo catalogarlos en factores de riesgo mayores e independientes o en factores de riesgo menores y dependientes.

Factores de riesgo mayores o independientes	Factores de riesgo menores o dependientes
Edad Sexo Genética Historia familiar Hipertensión arterial Hipercolesterolemia	Niveles bajos de colesterol HDL Niveles elevados de colesterol LDL Niveles elevados de triglicéridos Factores protrombóticos: fibrinógeno Factores inflamatorios: proteína C reactiva, homocisteína, lipoproteína A elevada

Diabetes Mellitus	
Obesidad	

La última actualización de la guía de la SEC (Sociedad Española de Cardiología) del 2021 en referencia al riesgo cardiovascular y su prevención señala que la edad es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En la población femenina por debajo de los 45 años y en los varones por debajo de los 40 años, el riesgo de presentar un evento adverso a los 10 años es bajo, mientras que en mujeres a partir de los 75 años y en hombres a partir de los 65 años, el riesgo a 10 años es elevado (ESC Guidelines, 2021).

Múltiples estudios, señalan que, a parte de los factores de riesgo mencionados, también hay que dar importancia a otros elementos que tienen un efecto en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas al aumentar los factores de riesgo clásicos o bien dificultar su control.

Nos referimos a los factores psicosociales, como un nivel socioeconómico bajo, el aislamiento social, el síndrome ansioso-depresivo, el estrés laboral y personal (Bejarano JM et al, 2011). Así como la presencia de microalbuminuria dentro de los factores condicionantes, que se relaciona con el daño renal (Suárez et al, 2006).

1.11.2.1. Factores de riesgo no modificables

Los factores de riesgo no modificables son aquellos en los que no es posible realizar una intervención para modificar de sus parámetros o curso evolutivo.

1.11.2.1.1. Edad

Diversos estudios y las guías de práctica clínica coinciden en que, a más edad, mayor es el riesgo de padecer un evento cardiovascular adverso (Conroy RM et al, 2003). La población joven tiene un riesgo bajo al no presentar factores de riesgo. Por otro lado, en la población adulta y en mayores de 55 años, la probabilidad de que coincidan varios factores de riesgo es mayor, así como los cambios fisiológicos que se producen en el organismo con el envejecimiento poblacional debido al aumento de la esperanza de vida (Jousilahti P et al, 1999).

Por este motivo, si se aplican medidas preventivas eficaces, ayudarán en la reducción del riesgo cardiovascular a cualquier edad (O'Donnell CJ et al, 2008).

1.11.2.1.2. Sexo

En la población masculina menor de 50 años, se ha demostrado que la incidencia de presentar un evento cardiovascular es mayor en comparación con el sexo femenino en el mismo rango de edad, mientras que, por encima de los 60 años, la incidencia es similar,

factor que se explica por los cambios hormonales que ocurren en la mujer con la aparición de la menopausia. En edad fértil, las hormonas femeninas, en concreto los estrógenos, actúan como un elemento protector (Viña J et al, 2005).

En la actualidad, a causa de la modificación de los estilos de vida con una tendencia a la obesidad, a la aparición de alteraciones del metabolismo de la glucosa y una disminución de la actividad física, y el aumento del hábito tabáquico en las mujeres, el riesgo cada vez es más igualado entre ambos sexos independientemente de la edad (De Ritter et al, 2020) (Pursnani S et al, 2014).

1.11.2.1.3. Genética

La cultura, la alimentación y el estilo de vida de cada etnia son factores de riesgo modificables. Sin embargo, existen grados de riesgo intrínsecos a algunas etnias y razas que evidencian la influencia de la genética en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y en la probabilidad de presentar mayor o menor número de factores de riesgo, incluso al actuar sobre los factores de riesgo modificables (He J et al, 2021).

El estudio de Gil de Castro R et al, evidencia un riesgo y presencia de ictus hemorrágico de hasta tres veces mayor en raza negra y asiática frente a otras etnias (Gil de Castro R et al, 2000).

Otro estudio realizado en población británica destacó que la población de raza negra tiene mayor riesgo de presentar hipertensión arterial y por tanto mayor riesgo de cardiopatía isquémica en comparación con asiáticos y caucásicos.

Este mismo estudio también señaló que la población asiática, tenía un mayor riesgo de muerte por evento cardiovascular debido a una malformación presente en la vascularización coronaria, que favorece la aparición de trombos y el desarrollo de aterosclerosis (Chaturvedi N, 2003).

1.11.2.1.4. Historia familiar

Los factores de riesgo cardiovascular modificables clásicos, no justifican por si solos todos los eventos cardiovasculares que se producen, por lo que cada vez se da mayor importancia tanto el componente genético como a la historia familiar que juegan un papel importante en su desarrollo.

Con el desarrollo de las técnicas de investigación se han podido detectar modificaciones en el ADN, con mutaciones o polimorfismos de efecto patógeno, que facilitan el desarrollo de aterosclerosis (Navarro-López F, 2002).

El estudio de Framingham puso en evidencia que los descendientes de los participantes que habían presentado un evento cardiovascular tenían un mayor riesgo también de padecerlo (Mahmood SS et al, 2014).

Otro estudio, realizado en Italia, destaca que más de un 20% de los participantes que tenían elevada carga aterosclerótica, presentaban en sus antecedentes familiares algún evento cardiovascular. Se observó que la presencia de historia familiar se asociaba también con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad (Pastori D et al, 2020).

Pese a haberse demostrado la relación existente entre los antecedentes familiares y el mayor riesgo de presentar factores de riesgo y eventos cardiovasculares, en la actualidad no se recomienda el estudio genético en los planes de prevención (Meschia JF et al, 2014).

1.11.2.2. Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo cardiovascular modificables son aquellos sobre los que podemos realizar medidas de prevención y/o actuación para evitar o disminuir el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular.

1.11.2.2.1. Hipertensión arterial

La relación existente entre valores de tensión arterial elevados y la aparición de eventos cardiovasculares se ha demostrado en diferentes estudios. Las cifras elevadas de tensión arterial, considerándose estas como niveles $\geq 140/90$ mmHg en tres mediciones, son más frecuentes a medida que aumenta la edad y en consecuencia más prevalentes a causa del envejecimiento poblacional y el aumento de la esperanza de vida (Lobos Bejarano JM et al, 2011).

La hipertensión arterial se ha postulado como uno de los factores de riesgo con mayor influencia en el riesgo cardiovascular y la aparición de eventos cardiovasculares (Ezzati M et al, 2008). Cifras elevadas de tensión arterial sistólica, se relacionan con un riesgo más alto de enfermedad cardiovascular (Al Ghorani H et al, 2022). El estudio de

Rapsomaniki et al, también destaca que las personas hipertensas que están con o sin tratamiento, tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular global (Rapsomaniki et al 2014).

En poblaciones con menos recursos económicos o dificultad para acceder a tratamiento antihipertensivo, y difícil control de las cifras tensionales, el número de eventos cardiovasculares registrado es mayor (Zhou B et al, 2021).

1.11.2.2.2. Hipercolesterolemia

Los niveles elevados de colesterol se relacionan con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Una gran parte de la población está en tratamiento farmacológico para reducir sus niveles analíticos sin conseguir un control óptimo.

La causa principal de hipercolesterolemia es una dieta inadecuada, rica en grasas saturadas, poliinsaturadas y colesterol, junto con un estilo de vida sedentario y condicionantes genéticos (Mozaffarian et al 2011).

El diagnóstico de hipercolesterolemia ha de centrarse en los niveles de colesterol total y colesterol HDL, para tener así una estimación global del riesgo, un colesterol total elevado y un colesterol HDL descendido incrementan el riesgo. Los niveles elevados de colesterol LDL o de triglicéridos, también aumentan el riesgo (Nordestgaard BG et al, 2014).

Un paciente presenta hipercolesterolemia si el colesterol total es ≥ 250 mg/dl e hipercolesterolemia límite valores ≥ 200 -249mg/dl (Lobos-Bejarano JM et al, 2011).

Lewington en un metaanálisis realizado en 2007, resalta la relación que existe entre el colesterol no HDL y la mortalidad por cardiopatía isquémica. A menor concentración de colesterol no HDL, se reduce el riesgo de cardiopatía isquémica, sin encontrar una disminución de los accidentes cerebrovasculares (Lewington et al, 2007). Este mismo estudio destacó que existe una asociación inversa fuerte entre los niveles de colesterol HDL y el riesgo de presentar cardiopatía isquémica.

1.11.2.2.3. Diabetes Mellitus

Los pacientes diabéticos suelen tener asociados otros factores de riesgo cardiovascular, múltiples estudios señalan que un buen control de los diferentes factores que aumentan el riesgo cardiovascular en la población diabética disminuye en un 50% la probabilidad de presentar un evento cardiovascular, así como complicaciones macrovasculares y microvasculares derivadas de la propia enfermedad diabética (Beckman et al, 2002).

Los niveles elevados de glucosa, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, se relacionan con la enfermedad cardiovascular. Las mujeres con diabetes mellitus tipo 2, presentan mayor riesgo de eventos cerebrovasculares (Peters SA et al, 2014).

La presencia de diabetes mellitus duplica el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en comparación con la población no diabética (Rao K et al, 2011).

1.11.2.2.4. Tabaquismo

En el estudio de Framingham se demostró que el tabaco tenía relación con el aumento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares.

El riesgo de infarto de miocardio, de muerte súbita, y su aumento se relacionan de forma proporcional con el número de cigarrillos consumidos (O'Donnell CJ et al, 2008).

El cese del hábito tabáquico reduce el riesgo, pudiendo llegar a una morbilidad similar a la de una persona que nunca ha fumado, en lo que se refiere a las enfermedades cardiovasculares (Pirie K et al, 2013). Diversos estudios demuestran que la incidencia de eventos cardiovasculares es mayor en mujeres que en hombres fumadores al compararlos con la población no fumadora (Bazzano LA et al, 2003), con una mayor tasa de mortalidad cardiovascular en la población fumadora sin distinción de sexos (Banks E et al, 2019).

1.11.2.2.5. Sobrepeso / obesidad

En los últimos años, y sobre todo a causa de los meses de confinamiento, se ha producido un aumento en el índice de obesidad y sobrepeso a nivel mundial tanto en población adulta como en población infantil, lo que incrementa el riesgo de múltiples patologías. Una forma de evaluar el peso es el índice de masa corporal (IMC) o fórmula de Quetelet que divide el peso medido en kilogramos entre la altura medida en metros al cuadrado, este índice se utiliza a nivel internacional en estudios epidemiológicos, publicado en la revista Lancet en colaboración con la NCD-RisC.

La bibliografía publicada ha demostrado que la presencia de obesidad definida con un IMC ≥ 30 Kg/m² aumenta la mortalidad, existiendo una relación lineal entre los valores de IMC, el riesgo de muerte, un mayor riesgo de presentar efectos cardiovasculares (Sun YQ et al, 2019), y el desarrollo de otros factores de riesgo cardiovascular y enfermedades endocrino-metabólicas, donde la diabetes mellitus es la que presenta mayor asociación (Aune D et al, 2016). El exceso de grasa a nivel abdominal o visceral se vincula también con un mayor riesgo cardiovascular.

Los últimos datos publicados en el informe de 2021 de la Encuesta Nacional de Salud en España, el 53,6% de la población mayor de 18 años se encuentra en un intervalo de peso superior al considerado como normal, conforme al IMC, con una proporción mayor de sobrepeso en el sexo masculino.

1.11.2.2.6. Sedentarismo

Un estilo de vida sedentario, con una actividad física reducida, aumenta el riesgo cardiovascular. Uno de los primeros estudios en demostrar la relación existente entre la inactividad física y el aumento del riesgo cardiovascular fue el de Morris et al en 1953 (Morris JN et al, 1953).

Posteriormente otras investigaciones ponen en evidencia los beneficios que conlleva realizar actividad física de forma regular, hasta el punto de integrarse en las recomendaciones de las guías de práctica clínica de varias sociedades científicas a nivel mundial. Los ejercicios de tipo aeróbico o los de fuerza practicados de forma regular,

reducen los factores de riesgo cardiovascular al mejorar sus parámetros analíticos y antropométricos (Piepoli MF et al, 2016).

Datos del Instituto Nacional de Salud indican que, al comparar el último año, con los anteriores, el porcentaje global de personas que realizaron actividad física aumentó, pasando de un 45,3% en el año 2004 a un 49,3 en el año 2020. No obstante, un 50,7% de la población, sigue sin realizar ejercicio de forma habitual (Instituto Nacional de Estadística 2021).

1.11.2.2.7. Dieta

En un primer momento, la población española seguía una alimentación basada en la dieta Mediterránea, con un patrón dietético equilibrado y sano que en los últimos años se ha modificado por influencias de otros países y culturas, lo que ha llevado a adoptar una alimentación poco saludable y nutritiva, con un alto índice glucémico, una disminución en el consumo de frutas y verduras, un elevado consumo de carne roja, alimentos ricos en ácidos grasos trans y bajo contenido de fibra (Lobos-Bejarano et al 2011).

Todos estos factores aumentan el riesgo cardiovascular al empeorar los parámetros analíticos y antropométricos que constituyen los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

La pandemia del COVID-19 ha modificado, el patrón dietético con un empeoramiento en las pautas de alimentación, y una tendencia a aumentar el consumo de productos procesados y de escaso valor nutritivo (Rodríguez- Pérez et al, 2020) (Bakaloudi DR et al, 2021)

1.11.2.3. Otros factores de riesgo cardiovascular

1.11.2.3.1. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico, también conocido como síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, es un síndrome mixto compuesto por diferentes parámetros y factores que condicionan un mayor riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular. A causa de la tendencia de los últimos años del aumento de la obesidad tanto en adultos como en adolescentes a nivel mundial, la presencia de síndrome metabólico se ha convertido en una alteración de elevada prevalencia en nuestro medio (Saklayen MG, 2018).

El término de síndrome X, aparece en el año 1988, cuando Reaven denominó con este nombre a un grupo de factores que aumentaban el riesgo de presentar un evento cardiovascular. El síndrome X estaba formado por: resistencia a la insulina, hipercolesterolemia e hipertensión arterial (Reaven GM, 2004), posteriormente, en 1999, la OMS lo catalogó con el nombre de Síndrome Metabólico.

Actualmente no existe una definición exacta para esta entidad, pero la mayoría de sus definiciones engloban un conjunto de trastornos metabólicos que aparecen de forma simultánea en un mismo individuo y que tiene en común la presencia de resistencia a la

insulina (Jahangiry L et al, 2017). Los parámetros englobados dentro del síndrome metabólico son: obesidad, con un perímetro de cintura elevado, colesterol HDL, triglicéridos, glucemia y tensión arterial (Grundy SM et al, 2004) (Després JP et al, 2006) (DeBoer MD et al, 2018).

A causa de su crecimiento exponencial en la población, ha pasado a considerarse como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, capaz de potenciar y empeorar los valores de los factores de riesgo clásicos motivo por el que ha de calcularse también al realizar una valoración global del riesgo cardiovascular (Ching YK et al, 2020) (Fernández-Berges D et al, 2021).

El estudio DARIOS realizado en la población española, en el que participaron 24670 personas con edades de entre 35 y 74 años, encontró que la prevalencia de esta entidad en la población adulta era de un 31% en varones y de un 29% en mujeres, siendo mayor en el sexo masculino y presentaba una relación fuerte con el riesgo de presentar eventos coronarios (Hernández-Bergés D et al, 2012).

1.11.2.3.2. Factores psicosociales:

La bibliografía publicada ha verificado la relación existente entre el estrés psicológico y el nivel socioeconómico, con la aparición prematura de aterosclerosis y la precipitación de eventos cardiovasculares adversos. Por un lado, el estrés o las enfermedades mentales son capaces de producir un daño directo a nivel vascular y al mismo tiempo empeorar otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales por la

adopción de un estilo de vida poco saludable o la realización de conductas nocivas para el organismo (Denollet J et al, 2010).

1.12. Situaciones de pandemia y confinamiento en la historia de la humanidad

Desde el inicio de la humanidad, han vivido múltiples pandemias por enfermedades infecciosas. En los últimos siglos, ocurrieron situaciones que obligaron a tomar medidas de contención que evitasen la propagación de la infección, estableciendo estados de aislamiento y cuarentena, y una reducción de las relaciones sociales. En algunos casos se llegó a precisar el uso de máscaras. Todas estas medidas, afectaron en diferentes ámbitos y sectores a la población.

Entre las pandemias más destacadas causadas por microorganismos infecciosos en los últimos siglos, y sus consecuencias sobre la población, se podría hablar de múltiples enfermedades o fenómenos atmosféricos que han tenido efectos devastadores para la humanidad, pero me centraré en las de mayor relevancia a nivel científico y que de alguna forma, podrían tener alguna similitud con la pandemia de COVID-19 iniciada en el año 2020 por el tipo de coronavirus SARS-COV-2.

La epidemia de peste presentó diferentes olas de infección. La primera pandemia de peste se conoce con el nombre de Plaga de Justiniano, ocurrida en la época del imperio Romano, la segunda gran pandemia fue conocida como peste negra y tuvo lugar en Europa en el año 1347, posteriormente ocurrieron diferentes brotes que causaron

millones de muertes. Esta infección la produce una bacteria, la *Yersinia Pestis* y el contagio se originó a través del contacto interpersonal con personas que presentaban la infección o bien por las pulgas presentes en algunos roedores (Prentice MB et al, 2007) (Rasmussen S et al, 2015).

En 1918, apareció la Gripe Española, causada por el virus influenza tipo H1N1, que ocasionó una gran mortalidad, previamente a su aparición, otros virus de esta misma familia habían originado otras pandemias.

En relación a la gripe existe poca información en la literatura, no es hasta el año 1965 en el que se recoge por primera vez el término influenza en la literatura científica (Harrington WN et al, 2021). El origen de esta enfermedad fue en Francia en el año 1918 y posteriormente se propagó por el resto del mundo en pocos meses, con una fluctuación en olas de infección, que causaron la muerte de alrededor de cincuenta millones de personas (Humphries MO et al, 2021).

Los gobiernos de aquella época, de forma similar a lo ocurrido durante la pandemia actual, se vieron obligados a tomar medidas de prevención para mitigar su propagación y transmisión por vía respiratoria, lo que causó no solo daño en la salud de las personas, sino también a nivel económico de los países (Barry JM et al, 2004) (Markel H et al, 2006).

Con el devenir de la historia se originaron diferentes pandemias y enfermedades con un elevado número de contagios debido a la falta de medidas de contención, y de tratamientos preventivos y/o curativos como fueron las infecciones causadas por la viruela y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), este último activo en la actualidad a pesar de los múltiples estudios de investigación y tratamientos que existen.

El estado de confinamiento ha influido en diferentes áreas y sectores en la vida del ser humano, con afectación en la salud y en la economía. A nivel de salud, ha tenido un impacto en diferentes parámetros antropométricos clínicos y de laboratorio, causando un aumento del riesgo cardiovascular a nivel poblacional.

El objetivo de este estudio de investigación ha sido determinar cómo los estilos de vida poco saludables derivados del estado de confinamiento, han influido en una muestra de 6283 trabajadores españoles de varios sectores a nivel de diferentes parámetros antropométricos, clínicos y de laboratorio, así como el grado de empeoramiento del riesgo cardiovascular y la precipitación, aparición o descompensación de enfermedades como el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Valorar los cambios en el estilo de vida, las modificaciones de los patrones dietéticos, el grado de actividad física y el aumento del sedentarismo, viendo como estos cambios han afectado en diferentes parámetros y su relación con el riesgo cardiovascular.

Como resultado de esta investigación se han publicado dos artículos en los que se han evaluado los cambios en los parámetros analizados y su repercusión en el riesgo cardiovascular, la salud metabólica y el estilo de vida de la población española. Ambos artículos han sido publicados en la revista Nutrients.

1.13. Medidas antropométricas y fórmulas que combinan parámetros antropométricos y parámetros analíticos

Los parámetros y fórmulas que nos permiten conocer la antropometría ayudan a determinar el grado de algunos factores y así conocer el nivel de riesgo cardiovascular.

- Índice de Masa Corporal (IMC):
- Perímetro de cintura abdominal:
- Perímetro de cintura- cadera:
- Perímetro de cintura-altura:

1.14. Índices metabólicos de determinación de riesgo

- METS-IR
- TyG, TyG-BMI, TyG-WTHR, TyG-WC
- LAP
- HSI

1.15. Otros índices

- IPAQ

2. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio prospectivo en trabajadores en activo de las Islas Baleares y de la Comunidad Valenciana pertenecientes a diferentes sectores productivos (hostelería, construcción, comercio, administradores, transportistas).

En las revisiones médicas laborales realizadas anualmente entre marzo de 2019 y marzo de 2021, se ofrecía a los trabajadores participar en el estudio. Durante el periodo de estudio, el número de revisiones médicas que se realizó fue de 6283 trabajadores de los cuales 47 fueron excluidos (19 no aceptaron participar en el estudio y 28 no acudieron a las siguientes revisiones médicas), quedando un total de 6236 trabajadores incluidos en el estudio.

2.1. Criterios de inclusión:

- Edad entre 18 y 69 años
- Ser un trabajador en activo
- Población sana, sin enfermedades de base que no permitan pasar la revisión médica
- Formar parte de una de las empresas colaboradoras en el estudio
- Aceptar participar en el estudio

Siguiendo con la normativa vigente, se informó de la realización del estudio a los Comités de Seguridad y Salud de las empresas participantes, registrándose el consentimiento informado de los participantes para el uso de los datos obtenidos durante el estudio.

2.2. Material y variables:

Se elaboró una ficha de recogida de datos en la que se hicieron constar todas las variables antropométricas, clínicas y analíticas analizadas que fueron realizadas y registradas por el personal sanitario de las unidades de salud laboral que formaban parte del estudio.

2.2.1. Parámetros antropométricos:

El material empleado para realizar las diferentes mediciones de las variables antropométricas analizadas se detalla a continuación:

- Báscula y tallímetro modelo SECA 700 con capacidad para 200 kilogramos con divisiones de 50 gramos con un tallímetro telescópico integrado modelo SECA 220, con divisiones milimétricas e intervalo de 60-200 centímetros.



- Cinta métrica modelo SECA 20 con intervalos de 1 a 200 centímetros con divisiones milimétricas.



- Esfigmomanómetro automático OMRON M3 calibrado.



- Analizador de composición corporal TANITA MC-780MA S.



Los parámetros antropométricos analizados fueron:

- Peso: trabajador en ropa interior, de frente, con los brazos a ambos lados del tronco. se expresó en kilogramos (kg).
- Talla: trabajador en bipedestación y sin calzado. Los talones, glúteos, espalda y región occipital en contacto con la superficie vertical del antropómetro. En inspiración forzada y manteniendo la cabeza en el plano de Frankfort. La talla se expresó en centímetros (cm).
- Índice de masa corporal (IMC): peso dividido entre altura en metros al cuadrado. Se consideró obesidad valores de IMC superiores a 30.
- Perímetro de cintura abdominal: trabajador en bipedestación, con los pies juntos y el tronco erguido, abdomen relajado y con las extremidades superiores colgando a ambos lados del cuerpo. La cinta métrica se sitúa paralela al suelo, a nivel de la última costilla flotante y se realiza una medición del abdomen entre la parte superior del hueso de la cadera; crestas ilíacas y la costilla inferior. El perímetro de cintura se expresó en centímetros (cm).
- Perímetro de cadera: trabajador en bipedestación, con los pies juntos y el tronco erguido, abdomen relajado y con las extremidades superiores colgando a ambos lados del cuerpo. La cinta métrica situada paralela al suelo, a nivel de las caderas.

- Índice cintura-altura: se obtiene de la división del valor del perímetro de la cintura entre la altura. El punto de corte es de 0.50.
- Índice cintura-cadera: se obtiene de la división del valor del perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera. El punto de corte es de 0.85 para mujeres y de 0.95 para hombres.

2.2.2. Parámetros clínicos:

- Tensión arterial: trabajador en decúbito supino dejando un intervalo de reposo de 10 minutos previo a la toma de la constante. Se realizan tres determinaciones consecutivas con intervalos de un minuto obteniendo así un valor medio de las tres. El resultado obtenido se expresa en milímetros de mercurio (mmHg).
- Escalas para determinar la resistencia a la insulina:
 - The metabolic score for insulin resistance (METS-IR), fórmula matemática para cuantificar la sensibilidad hepática a la insulina utilizando parámetros de ayuno. $METS-IR = \frac{\ln [(2FPG) + TG] \times BMI}{\ln[HDLc]}$.
 - The triglyceride glucose index (TyG), usada para el diagnóstico de presunción de resistencia a la insulina. $TyG = \frac{\ln [fasting TG (mg/dL) \times FPG (mg/dL)]}{2}$.
 - The triglyceride glucose index–body mass index (TyG-BMI), fórmula de utilidad para la determinación de la resistencia a la insulina en personas no diabéticas. $TyG-BMI = TyG \times BMI$.

- The triglyceride glucose index–waist to height ratio (TyG-WtHR). $TyG-WtHR = TyG \times WtHR$.
 - Triglyceride glucose index–waist circumference (TyG-WC). $TyG-WC = TyG \times WC$.
- Escalas para determinar la presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico:
 - Lipid accumulation product (LAP): Men: $LAP = (waist\ circumference\ (cm) - 65) \times (triglyceride\ concentration\ (mMol))$. Women: $LAP = (waist\ circumference\ (cm) - 58) \times (triglyceride\ concentration\ (mMol))$.
 - Fatty liver index (FLI): $FLI = (\log (triglycerides) \times 100.953 + 0.139 \times BMI + 0.71 \times \log (ggt) + 0.053 \times waist\ circumference - 15.745) / (1 + \log (triglycerides) \times 100.953 + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log (ggt) + 0.053 \times waist\ circumference - 15.745) \times 100$.
 - Hepatic steatosis index (HSI): $HSI = 8 \times ALT/AST + BMI (+ 2\ if\ type\ 2\ diabetes + 2\ if\ female)$.

2.2.3. Parámetros analíticos:

Los análisis de sangre, obtenidos por punción de vía venosa periférica tras 12 horas de ayuno se enviaban a los laboratorios de referencia y los resultados eran analizados en las siguientes 48-72 horas.

Para la determinación de glucemia, colesterol total y niveles de triglicéridos, se emplearon métodos enzimáticos automatizados, expresando sus valores en miligramo/decilitro (mg/dl).

El colesterol ligado a Lipoproteínas de Alta Densidad; cHDL (High Density Lipoprotein), se determinó mediante precipitación con dextrano-sulfato C12Mg. Los valores se expresaron en miligramo/decilitro (mg/dl).

Los niveles de colesterol ligado a Lipoproteínas de Baja Densidad; cLDL (Low Density Lipoprotein), se determinaron usando la fórmula de Friedewald (siempre y cuando los triglicéridos presenten valores inferiores a 400 mg/dl). Los valores se expresaron en miligramo/decilitro (mg/dl).

Fórmula de Friedewald: $cLDL = \text{total cholesterol} - cHDL - \text{triglycerides}/5$ (en mg/dl)

2.2.4. Hábitos higiénico-dietéticos:

Los hábitos higiénico-dietéticos analizados se determinaron a través de la entrevista clínica y en algunos se facilitó un cuestionario auto registrado.

- Tabaco: una persona era considerada fumadora si había consumido de forma regular al menos un cigarrillo al día o el equivalente en otros tipos de consumo en el último mes o había dejado de fumar hacía menos de un año.

- Actividad física: para su determinación se utilizó el cuestionario IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) el cual es un cuestionario autoadministrado, compuesto por siete preguntas que valoran el tipo de actividad física que se realiza en la vida diaria en los últimos siete días.

2.3. Análisis estadístico:

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables categóricas, calculando la frecuencia y distribución de respuesta de las distintas variables analizadas.

Para las variables cuantitativas, se ha determinado la media y la desviación estándar cuando siguen una distribución normal y para las variables cualitativas, el porcentaje.

El análisis de asociación bivalente se ha realizado mediante el test de la X^2 (con corrección del estadístico exacto de Fisher cuando las condiciones lo requieran) y la t de Student para muestras independientes.

Para los análisis de multivariantes, la regresión logística binaria se ha determinado mediante el método Wald, con el cálculo de la Odds-ratio con un intervalo de confianza del 95% y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Todo el análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 27.0 y SPSS 28.0 (IBM, New York, USA), con un nivel de significación estadística aceptado de 0.05.

2.4. Consideraciones y aspectos éticos:

El equipo de investigación se comprometió en todo momento a seguir los principios éticos de investigación en ciencias de la salud establecidos a nivel nacional e internacional (Declaración de Helsinki 2013), prestando especial atención al anonimato de los participantes y la confidencialidad de los datos recogidos. Se solicitó la aprobación del Comité de Ética e Investigación de las Illes Balears (CEI-IB), que se obtuvo con el siguiente indicador IB 4383/20. La participación en el estudio fue voluntaria por lo que los participantes dieron su consentimiento, oral y escrito, para participar en el estudio después de haber recibido suficiente información sobre la naturaleza del estudio. Para ello, se les entregó un consentimiento informado, así como una hoja informativa, explicando el objetivo del estudio.

Los datos recolectados para el estudio fueron identificados por un código y sólo el responsable del estudio puede relacionar estos datos con los participantes. La identidad de los participantes no será divulgada en ningún informe de este estudio. Los investigadores no difundirán ninguna información que pudiera identificarlos. En cualquier caso, el equipo investigador se compromete a cumplir estrictamente la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, garantizando al participante en este estudio el ejercicio de sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos recabados.

3. RESULTADOS

3.1. Artículo I

Ramírez Manent, J.I.; Altisench Jané, B.; Sanchís Cortés, P.; Busquets-Cortés, C.; Arroyo Bote, S.; Masmiquel Comas, L.; López González, Á.A. **Impact of COVID-19 Lockdown on Anthropometric Variables, Blood Pressure, and Glucose and Lipid Profile in Healthy Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study.** *Nutrients* 2022, *14*, 1237. <https://doi.org/10.3390/nu14061237>

3.2. Artículo II

López-González ÁA, Altisench Jané B, Masmiquel Comas L, Arroyo Bote S, González San Miguel HM, Ramírez Manent JI. **Impact of COVID-19 Lockdown on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance in Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study.** *Nutrients.* 2022 Jul 7;14(14):2795. doi: 10.3390/nu14142795. PMID: 35889752; PMCID: PMC9319232.

3.3.Artículo III

Bárbara Altisench Jané, José Ignacio Ramírez Manent, Pilar Tomás Gil, Pau Martí Lliteras, Josep Lluís Coll Villalonga, Ángel Arturo López González. **Impact of COVID-19 Lockdown on cardiometabolic risk scales in Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study.** Academic Journal of Health Sciences. 2023/38 (2): 76-82. Doi: 10.3306/AJHS.2021.38.02.76. ISSN: 1579 - 5853 (printed edition); 2255 - 0569 (electronic edition)

4. DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral, se ha analizado mediante la realización de tres artículos: dos publicados en la revista *Nutrients* y un tercero publicado en la revista *Academic Journal of Health Sciences*, el impacto que la pandemia por COVID-19 y el estado de confinamiento declarado por los diferentes gobiernos a nivel mundial con el fin de reducir la incidencia de casos afectados y la propagación de la infección, ha tenido sobre la salud de la población.

Nuestro estudio se ha centrado en una población de 6236 trabajadores españoles de diferentes sectores y comunidades autónomas (Islas Baleares, Andalucía, Islas Canarias, Comunidad Valenciana, Cataluña, Madrid, Castilla La Mancha, Castilla y León, y el País Vasco).

A continuación, se describirán con detalle las principales relaciones encontradas en cada artículo realizado dentro de esta tesis doctoral y su confrontación con los resultados de otros estudios publicados hasta la fecha de realización de este trabajo de investigación.

En el primer artículo, se analizó el impacto del estado de confinamiento por COVID-19 sobre diferentes variables antropométricas, clínicas y de laboratorio de la población sometida a reconocimientos médicos de salud laboral, mediante el estudio de los valores previos al estado de confinamiento y los valores obtenidos con posterioridad al disponer de estos en la base de datos de revisiones médicas anuales que realizan los trabajadores de las empresas que participaron en el estudio.

Nuestro estudio, ha demostrado, como el estado de confinamiento por COVID-19, ha influido negativamente en diferentes parámetros que influyen de forma importante en el cálculo del riesgo cardiovascular de una persona y de presentar un evento adverso en un periodo de 10 años.

Al comparar los valores pre-confinamiento y post-confinamiento, en la misma población, destaca el aumento en el índice de sobrepeso y obesidad, un estilo de vida con tendencia al sedentarismo, un mayor consumo de bebidas alcohólicas y una reducción de la actividad física en ambos sexos.

En las últimas décadas, la población mundial presentaba un aumento de la tasa de sobrepeso y obesidad, que había puesto en alerta a diferentes entidades médicas y científicas con la finalidad de adecuar las medidas preventivas para frenar su crecimiento, tras la afirmación de la OMS de tratarse de una pandemia de obesidad creciente con afectación tanto a adultos como a población adolescente e infantil.

El estado de confinamiento ha empeorado esta situación con un incremento en la tasa de sobrepeso y obesidad en la población española de nuestro estudio, con un aumento del 4,1% en la tasa de sobrepeso y obesidad y una disminución del 11% en la de realizar actividad física.

La práctica de actividad física de forma regular descendió de forma estadísticamente significativa tanto en mujeres como en hombres, a diferencia de los resultados obtenidos en el estudio de Castañeda-Babarro et al, dónde encontraron una mayor disminución de la actividad física en el sexo masculino en comparación con el sexo femenino (Castañeda-Babarro et al, 2020).

Existen otros estudios en la literatura como el de García-Tacón M et al o el de Wunsch K et al, cuyos resultados concuerdan con los de nuestro estudio (García-Tacón M et al, 2020) (Wunsch K et al, 2022). En Italia D'Addario M et al, encontraron que la actividad física había disminuido en un 70% de la población italiana estudiada (D'Addario M et al, 2022).

Se ha detectado un aumento del peso corporal y del índice de masa corporal de la población, así como un aumento del porcentaje de masa grasa, del perímetro de cintura y abdomen, como consecuencia de cambios en los patrones alimentarios y una mayor tendencia a un estilo de vida sedentario.

Algunos autores como Cicero AFG et al y Khan MA et al, analizaron este factor aislado durante el confinamiento, y determinan que se ocasionó por un cambio en el patrón alimentario, con mayor consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono y una disminución de la actividad física (Cicero AFG et al, 2021), (Khan MA et al, 2022).

El estudio realizado por Flanagan E.W et al, pone de manifiesto como el confinamiento ha causado modificaciones en el estilo de vida con tendencia a desarrollar hábitos de vida poco saludables, lo que coincide con nuestros resultados, y cambios en la salud mental (Flanagan E.W et al, 2021).

En nuestra revisión bibliográfica sobre el efecto del confinamiento por COVID-19 en el sobrepeso y la obesidad, el consumo de bebidas alcohólicas y los cambios en la actividad física, queremos destacar estudios realizados fuera de nuestro país como el de Ammar A et al. en población de Asia Occidental, Norte de África, Europa y otros países, el de Kriaucioniene V et al. (Lituania), el de Robinson E et al. en la población de Reino Unido y el de He M et al. en China. Todos muestran resultados similares a los nuestros al analizar estas variables, lo que nos permite afirmar que la pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto negativo a nivel mundial (Ammar A et al, 2020) (Kriaucioniene V et al, 2020) (Robinson E et al, 2021) (He M et al, 2021).

Paltrinieri et al, en la población italiana, estudiaron el efecto del confinamiento sobre el hábito tabáquico añadido a su repercusión sobre el peso, la actividad física y el consumo de bebidas alcohólicas (Paltrinieri et al, 2021), este factor de riesgo cardiovascular también se ha analizado en nuestro estudio, con un aumento del 2% en el hábito tabáquico de la población estudiada.

Otros estudios en que se investigó el efecto del tabaquismo en los casos de infección por COVID-19, encontraron que los pacientes fumadores mayores de 65 años tenían mayor riesgo de enfermedad grave en caso de infección por COVID-19, independientemente de que no tuvieran otro factor de riesgo asociado. En aquellos con algún factor de riesgo

cardiovascular añadido el riesgo se incrementaba; como específica el estudio de Zheng Z et al (Zheng Z et al, 2020), mientras que pacientes sin comorbilidades asociadas, presentaban un menor riesgo de complicaciones en caso de infección por COVID-19 (Sentongo P et al, 2020).

Se ha documentado un riesgo de infección grave mayor en el sexo masculino en diferentes estudios y poblaciones (Fang X et al, 2020) (Hu J, et al, 2021) (Dessie ZG et al, 2021) (Zipeto D et al, 2020). En nuestro trabajo no hemos valorado la gravedad por COVID-19 en los casos infectados.

Los pacientes con sobrepeso u obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar entidades que forman parte de los factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, alteraciones del perfil lipídico o hiperglucemia, como describen Aghili SMM et al; por lo que estos factores de riesgo han podido verse incrementados no solo por el cambio en el estilo de vida, sino también por el aumento de la obesidad y del sobrepeso (Aghili SMM et al, 2021).

La diferencia más importante entre nuestro estudio y los anteriores es que en todos ellos los datos se obtuvieron a través de tests autoadministrados a la población, mientras que en nuestro trabajo los diferentes datos y parámetros se obtuvieron de los controles médicos realizados a la población incluida en el estudio, por lo que nuestros resultados son más objetivos y fiables.

Otros estudios de la literatura, como el de Bhutani S et al, concluyen que no toda la población presentó un aumento del peso corporal, si no que hasta un 18,2% de los participantes en su estudio, habían perdido peso durante el confinamiento. Al finalizar el estado de confinamiento, aquella población que había aumentado de peso continuó con este aumento lo que produjo una mayor alteración de diferentes parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular y un aumento del riesgo de presentar efectos adversos (Bhutani S et al, 2021).

En nuestro estudio, se afectaron parámetros antropométricos con modificaciones de los niveles de parámetros clínicos y de laboratorio. Detectamos un empeoramiento del perfil lipídico en un elevado porcentaje de la población, con aumento de los niveles de triglicéridos, del colesterol total, un empeoramiento de los niveles de colesterol LDL y una reducción de los niveles de colesterol HDL. Estos cambios en el perfil lipídico coinciden con los estudios realizados por Bogataj Jontez N et al y por Sohn M et al, aunque en ambos, el tamaño muestral era menor en comparación con nuestro estudio (Bogataj Jontez N et al, 2021) (Sohn M et al, 2021).

Un estudio llevado a cabo por Kollias A et al, concluye que los pacientes con dislipemia que se encontraban en tratamiento con buena adherencia, cumplimiento y buen control de los niveles lipídicos, presentaban hasta un 35% menos de riesgo de muerte en caso de precisar un ingreso hospitalario por COVID-19 (Kollias A et al, 2021).

Se detectó un empeoramiento en los niveles de glucemia tanto en personas diabéticas como en no diabéticas, con tendencia a la hiperglucemia, probablemente por el cambio en el estilo de vida y el aumento del sobrepeso y de la obesidad.

En la literatura, algunos estudios postulan la posibilidad de que los cambios en las cifras de glucemia sean consecuencia de una disminución del seguimiento del paciente en consulta (Bellini B et al, 2022). Otros estudios apuntan que aquellos pacientes con un diagnóstico de diabetes mellitus previo al estado de confinamiento, al haber acudido de forma frecuente a controles con medicina y enfermería, tenían unos conocimientos de educación sanitaria que les permitió mantener buenos controles durante los meses de confinamiento en los que no se ha podido acceder a los servicios médicos con tanta frecuencia, (García Ulloa AC et al, 2022) (Garofolo M et al, 2021).

Aggarwal G et al encuentran que la población diabética presenta hasta un riesgo dos veces mayor de mortalidad por COVID-19 en comparación con los pacientes no diabéticos (Aggarwal G et al, 2020). En nuestro estudio, las cifras de glucemia han empeorado en ambos grupos de pacientes, diabéticos y no diabéticos, y se ha visto que aquellos con antecedentes de diabetes mellitus presentaban un empeoramiento menor de los diferentes parámetros analizados al compararlo con la población no diabética, sin embargo, no hemos estudiado su relación con la gravedad de la infección por COVID-19 o su mortalidad.

En el análisis de los parámetros clínicos durante el estado de confinamiento, se ha incrementado el número de personas con hipertensión arterial, probablemente derivado del cambio en el estilo de vida y la alimentación.

En la literatura revisada, encontramos muy pocos estudios que analicen los cambios de las cifras de tensión arterial a causa del confinamiento por COVID-19. Un estudio realizado por Aajal A et al, sobre población marroquí encuentra modificaciones en las

cifras de tensión arterial, aunque su tamaño muestral es muy pequeño, de 100 participantes (Ajal A et al, 2021).

Otro estudio, realizado por Zhang S et al, pone de manifiesto, que la población estudiada presentaba cifras elevadas de presión arterial sistólica, pero tras el estudio en profundidad de los participantes, se concluye que es consecuencia de la ansiedad y el miedo al desconocimiento de la pandemia por COVID-19 y no por el propio estado de confinamiento (Zhang S et al, 2022).

El empeoramiento de los factores de riesgo cardiovascular facilitó el desarrollo de otras enfermedades tanto agudas como crónicas, además de aumentar el riesgo de infección por COVID-19. Freiberg A et al, han relacionado el aislamiento social y la soledad con un impacto sobre la salud mental y física de la población, lo que relacionan con el aumento de enfermedades cardiovasculares, especialmente la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular (Freiberg A et al, 2021).

En nuestro estudio, al analizar las variables pre-confinamiento y post-confinamiento en la misma población, una de las enfermedades crónicas que ha aumentado es el Síndrome Metabólico, que se caracteriza por niveles de colesterol HDL bajos y niveles de triglicéridos elevados junto con incremento de las cifras de glucemia, aumento del perímetro de cintura y la presencia de hipertensión arterial.

El Síndrome Metabólico, es una medida del riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, así como del riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (Bovolini A et al, 2021). Con todos los parámetros documentados en nuestro estudio, se puede

afirmar que el Síndrome Metabólico aumentó durante los meses de confinamiento en la población estudiada.

El confinamiento ha producido una modificación en el estado de salud de la población con un aumento de la morbilidad y mortalidad por todas las causas al incrementarse el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares y alteraciones metabólicas como ha podido objetivarse en nuestro estudio y también se ha visto en otros estudios como el de Pinto AJ et al o el de De Rubies V et al. (Pinto AJ et al 2020) (De Rubies V et al, 2021).

El estudio realizado por Palmer et al describe como el estado de confinamiento, ha aumentado la morbilidad y mortalidad por empeoramiento de enfermedades crónicas de base y aparición de nuevas patologías, con empeoramiento de los factores de riesgo cardiovascular independientemente de presentar o no infección por el virus SARS-COV-2 (Palmer K et al, 2020). Además de causar un empeoramiento de diferentes patologías y un aumento del riesgo cardiovascular y cardiometabólico, un estudio realizado en la población de Inglaterra, Escocia y Gales, muestra como también gran parte de la población redujo el consumo de su medicación habitual para el tratamiento de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia), lo que también pudo aumentar junto con los efectos del confinamiento el aumento de la morbi-mortalidad.

No obstante, este mismo estudio objetivó como los pacientes diabéticos seguían recogiendo su medicación de forma regular en las farmacias (Dale CE et al, 2023). Este dato sobre la población diabética también ha sido objetivado en nuestros estudios en los que se ha podido demostrar de forma estadísticamente significativa como la población

diabética había presentado un menor empeoramiento en los diferentes parámetros analizados, probablemente por su conciencia de enfermedad de base y el estilo de vida que tienen asociado.

Otro estudio realizado por Li B et al, muestra cómo la población con factores de riesgo cardiovascular establecidos tiene un mayor riesgo de infección grave por COVID-19 en caso de contagio, con mayor necesidad de ingreso hospitalario y peor pronóstico de enfermedad (Li B et al, 2020). Lo que coincide con el estudio realizado por Xie Y et al y también con los estudios de Hendren N y el de Lavie CJ (Hendren N et al, 2021) (Lavie CJ et al, 2019).

En las publicaciones de Simon TG et al y Dhurandhar NV et al, se muestra que pacientes con enfermedades de base tienen mayor necesidad de hospitalización en caso de infección por COVID-19 (Xie Y et al, 2020) (Simon TG et al, 2021) (Dhurandhar NV et al, 2020). Un 20% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 eran obesos, mientras que un 60%, además de la obesidad presentaban alguna otra comorbilidad asociada (Steenblock C et al, 2022).

En la literatura publicada existen diferentes estudios que analizan el impacto de la pandemia por COVID-19 sobre la salud de las personas, sin embargo, ninguno de los estudios localizados considera al mismo tiempo el número de parámetros evaluados en nuestro trabajo, y en todos ellos la muestra es inferior a la de nuestro estudio.

Los resultados obtenidos en nuestro primer estudio del incremento de patologías producidas por la pandemia por COVID-19 derivadas de los cambios en el estilo de vida, al alterar diferentes parámetros antropométricos, clínicos y de laboratorio relacionados con el riesgo cardiovascular y algunas enfermedades metabólicas, han asentado las bases para la realización de dos estudios más, sobre la misma población de 6283 trabajadores españoles, para evaluar los efectos del confinamiento en relación a las alteraciones metabólicas, centrándonos en la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la resistencia a la insulina y otro estudio sobre el impacto del confinamiento en las escalas de riesgo cardiometabólico.

El aumento en la tasa de sobrepeso y obesidad que se ha producido durante los meses de confinamiento ha empeorado los factores de riesgo cardiovascular, y ha provocado el empeoramiento o la aparición de enfermedades metabólicas en una población previamente sana.

Se ha detectado un aumento del síndrome metabólico, en consonancia con el primer estudio realizado, la aparición de resistencia a la insulina en personas diabéticas y no diabéticas junto con un mayor riesgo de presentar enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) lo que coincide con otros estudios de la literatura (Ahmed M et al, 2021) (O’Gorman P et al, 2021), (Jung I et al, 2021) (Targher G et al, 2021).

La resistencia a la insulina se conoce como aquel estado en el que una determinada concentración de insulina se asocia con una respuesta de glucosa por debajo de lo normal a la insulina endógena y/o exógena (Hill MA et al, 2021).

Para poder realizar el diagnóstico de esta entidad, se analizan diferentes parámetros clínicos (Hiperglucemia, dislipemia, obesidad abdominal, hipertensión arterial), varios de los cuales se engloban también dentro del Síndrome Metabólico (Zhao L et al, 2018). Esta entidad asociada a otras entidades que alteran el riesgo cardiovascular aumenta el riesgo de presentar eventos adversos (Koo DJ et al, 2021).

El análisis de diferentes escalas existentes como: METS-IR, TyG index, TyG index-BMI, TyG index-Waist circumference y la escala TyG index-Waist to height ratio usadas para la valoración de la resistencia a la insulina han permitido demostrar el empeoramiento de sus valores, lo que revela un aumento de los niveles de resistencia a la insulina en la población durante el confinamiento y un incremento del Síndrome Metabólico, de forma similar a la que describe en su estudio Martínez-Ferran M et al (Martínez-Ferran M et al).

Varios estudios señalan que la existencia de factores de riesgo cardiovascular no es el único factor que aumenta la gravedad en caso de infección por COVID-19, la presencia de alteraciones metabólicas y enfermedades endocrinológicas, aumentan el riesgo de complicaciones en esta infección (Govender N et al, 2021) (Pal R et al, 2020) (Ghoneim D et al, 2020).

Otros estudios que analizan la relación existente entre las alteraciones hepáticas y la infección por COVID-19, como el de Yoo HW et al o el de Vranic L et al, demuestran que los pacientes con una afectación hepática de base tienen también mayor riesgo de desarrollar una infección grave por COVID-19 (Yoo HW et al, 2021) (Vranic L et al, 2021).

Estas alteraciones hepáticas, se observaron también en nuestro estudio mediante las escalas de afectación hepática analizadas (Lipid accumulation product, Fatty liver index, Hepatic steatosis index), con las que detectamos un empeoramiento de todas las variables que las forman y del valor final de cada escala; con empeoramiento a nivel hepático que se evidenció en una elevación de las transaminasas en los pacientes estudiados que implica un mayor riesgo de presentar EHGNA. Un estudio publicado por Papagiouvanni I et al en enero de 2023, ponía de manifiesto como la afectación hepática era común en pacientes infectados por COVID-19 tuvieran o no alteración hepática previa y en caso de presentarla, la probabilidad de desarrollar un cuadro de COVID-19 grave con deterioro hepático era mayor, por lo que con los datos de nuestro estudio, donde se ha detectado un empeoramiento de los diferentes parámetros de EHGNA, el riesgo de complicación en caso de infección por COVID-19 también es mayor (Papagiouvanni I et al, 2023).

En comparación al año 2020, hemos encontrado un empeoramiento exponencial en las escalas de resistencia a la insulina y en las escalas de riesgo de presentar EHGNA ambas con significación estadística.

Al prestar atención a los datos obtenidos en los años 2018 y 2019, resultados que se presentan en nuestro segundo artículo, destaca la presencia de una variación en las escalas, empeoradas con el confinamiento y con mayor afectación en la población sin enfermedades metabólicas de base, lo que nos sugiere que previamente a la pandemia, la población iniciaba cambios hacia un estilo de vida poco saludable.

Un estudio publicado en el año 2022 por Cinque F et al, constata como los cambios en los patrones dietéticos y en la realización de actividad física, se relacionan con un aumento de los parámetros de riesgo cardiovascular, y la aparición de enfermedades endocrino-metabólicas, resultados que concuerdan con los de nuestro estudio (Cinque F et al, 2022).

Al analizar de forma independiente, diferentes variables antropométricas, clínicas y de laboratorio y cómo estas habían afectado a la salud de la población a causa de modificaciones sufridas durante el estado de confinamiento por COVID-19 en diferentes parámetros y escalas que analizaban hábitos y estilos de vida, alteraciones endocrino-metabólicas y eventos cardiovasculares, en el tercer artículo de esta tesis doctoral, estudiamos el efecto global sobre los parámetros cardiometabólicos en ambos sexos durante la pandemia, objetivando un empeoramiento en los valores de todos los parámetros analizados al comparar valores pre-confinamiento y post-confinamiento de forma similar tanto en hombres como en mujeres.

En este último artículo, de igual forma que en los dos artículos realizados previamente, se corrobora la disminución de la actividad física y el aumento del hábito tabáquico en la población estudiada, como ha podido detectarse en otros estudios publicados en la literatura como el de Mascaró CM et al o el de Martínez de Quel Ó et al, en los que se pone de manifiesto que personas que realizaban actividad física de forma regular habían disminuido sus entrenamientos durante el confinamiento, así como también se había producido una disminución de la actividad física aunque en menor proporción sobre la población que de forma basal no tenían una rutina de entrenamiento establecida. (Mascaró CM et al, 2022) (Martínez de Quel Ó et al, 2020).

Otro estudio realizado sobre población inglesa, por Strain T et al, también refleja como el estado de confinamiento ha causado una disminución en la actividad física de la población, tanto en adultos como en adolescentes por lo que los cambios sufridos se han producido en todos los rangos de edad. (Strain T et al, 2022).

De forma global, hemos podido detectar con los parámetros analizados en nuestros estudios, como la pandemia y el confinamiento por COVID-19 han tenido un impacto negativo sobre la salud de toda la población, con afectación tanto a personas sin patologías previas como a población con patologías de base, causando un aumento en los diferentes factores de riesgo cardiovascular y de aparición de enfermedades endocrino-metabólicas.

Como se ha destacado previamente, en este estudio, también se ha verificado como se ha producido un empeoramiento de los parámetros cardiometabólicos analizados, causando un incremento exponencial de diferentes patologías, como la aparición del Síndrome Metabólico y otras enfermedades cardiometabólicas así como un empeoramiento de los valores de las diferentes escalas que estudian el riesgo cardiometabólico.

Hay estudios publicados que hacen referencia a la susceptibilidad de las personas a presentar una infección por COVID-19 con mayor potencial de gravedad si presentan algunas de las alteraciones cardiometabólicas descritas previamente, como es el estudio de Laddu DR et al, el de Gutmann C et al o el de Ghoneim et al. (Laddu DR et al, 2022) (Gutmann C et al, 2022) (Ghoneim et al, 2020).

5. CONCLUSIONES

Después de analizar los resultados obtenidos en los tres artículos realizados sobre una población de trabajadores españoles formada por 6283 integrantes, concluimos que el confinamiento por COVID-19 ha tenido un impacto negativo sobre la salud de las personas y de los indicadores de salud, aumentando el riesgo cardiovascular y la aparición de enfermedades endocrino-metabólicas.

Se ha producido un empeoramiento de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, con aumento del colesterol LDL, disminución de los niveles de colesterol HDL, y una elevación de la concentración de triglicéridos y de las cifras de glucemia tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

Hemos detectado un aumento de la tasa de sobrepeso y obesidad, un aumento del índice de masa corporal, del porcentaje de grasa y de del perímetro abdominal tanto en mujeres como en hombres, factor que se ha visto agravado por un descenso de actividad física, unos patrones alimentarios poco saludables, y un estilo de vida con tendencia al sedentarismo.

Los controles médicos de salud laboral realizados de forma anual, han permitido estudiar las variaciones en los diferentes parámetros analizados proporcionando la posibilidad de aplicar medidas preventivas y terapéuticas con el fin de reducir el riesgo cardiovascular, el de desarrollar patologías endocrino-metabólicas, el de descompensación de enfermedades crónicas de base y minimizar en la medida de lo posible, presentar mayores complicaciones en los casos de infección por covid-19.

La pandemia por COVID-19 ha aumentado el riesgo de presentar eventos cardiovasculares y metabólicos adversos derivados de los cambios en el estilo de vida al alterar diferentes parámetros antropométricos, clínicos y de laboratorio que aumentan el riesgo de enfermedad.

La globalización mundial y fácil acceso que existe actualmente a todos los sectores, debe crear la conciencia de las medidas que habrían de instaurarse en la población en caso de que ocurriera otra pandemia, con el fin de minimizar sus efectos colaterales sobre la salud física y mental de las personas, reducir el riesgo de presentar un mayor número de eventos cardiovasculares y metabólicos adversos, y disminuir la morbilidad y mortalidad de la población general.

6. REFERENCIAS

Aajal A, El Boussaadani B, Hara L, Benajiba C, Boukouk O, Benali M, Ouadfel O, Bendoudouch H, Zergoune N, Alkattan D, Mahdi Z, Najdi A, Raissuni Z. Les conséquences du confinement sur les maladies cardiovasculaires [The consequences of the lockdown on cardiovascular diseases]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2021 Apr;70(2):94-101. French. doi: 10.1016/j.ancard.2021.01.006. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33642051; PMCID: PMC7906014.

Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, Ramlall R, Spoor S, de Villiers T, Van der Walt Z, Cloete J, Soma-Pillay P, Rheeder P, Paruk F, Engelbrecht A, Lalloo V, Myburg M, Kistan J, van Hougenhouck-Tulleken W, Boswell MT, Gray G, Welch R, Blumberg L, Jassat W. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis*. 2022 Mar;116:38-42. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34971823; PMCID: PMC8713416.

Abu-Omar K, Rütten A. Relation of leisure time, occupational, domestic, and commuting physical activity to health indicators in Europe. *Prev Med*. 2008 Sep;47(3):319-23. doi: 10.1016/j.ypmed.2008.03.012. Epub 2008 Mar 26. PMID: 18455785.

Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *J Diabetes*. 2020 Nov;12(11):851-855. doi: 10.1111/1753-0407.13091. PMID: 32677321; PMCID: PMC7404893.

Aghili SMM, Ebrahimpur M, Arjmand B, Shadman Z, Pejman Sani M, Qorbani M, Larijani B, Payab M. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2021 May;45(5):998-1016. doi: 10.1038/s41366-021-00776-8. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33637951; PMCID: PMC7909378

Ahmed M, Ahmed MH. Nonalcoholic fatty liver disease and COVID-19: An epidemic that begets pandemic. *World J Clin Cases*. 2021 Jun 16;9(17):4133-4142. doi: 10.12998/wjcc.v9.i17.4133. PMID: 34141776; PMCID: PMC8173420.

Alegría Ezquerro E, Alegría Barrero A, Alegría Barrero E. Estratificación del riesgo cardiovascular: Importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012;12(SUPPL.3):8–11.

Al Ghorani H, Götzinger F, Böhm M, Mahfoud F. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Jan;32(1):21-31. doi: 10.1016/j.numecd.2021.09.007. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34690044; PMCID: PMC8444354.

Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, Coyle P, Yassine HM, Al-Khatib HA, Benslimane FM, Al-Kanaani Z, Al-Kuwari E, Jeremijenko A, Kaleeckal AH, Latif AN, Shaik RM, Abdul-Rahim HF, Nasrallah GK, Al-Kuwari MG, Butt AA, Al-Romaihi HE, Al-Thani MH, Al-Khal A, Bertollini R, Tang P, Abu-Raddad LJ. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2022 Mar 31;386(13):1288-1290. doi: 10.1056/NEJMc2200133. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35139269; PMCID: PMC8849180.

Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, Bouaziz B, Bentlage E, How D, Ahmed M, Müller P, Müller N, Aloui A, Hammouda O, Paineiras-Domingos LL, Braakman-Jansen A, Wrede C, Bastoni S, Pernambuco CS, Mataruna L, Taheri M, Irandoust K, Khacharem A, Bragazzi NL, Chamari K, Glenn JM, Bott NT, Gargouri F, Chaari L, Batatia H, Ali GM, Abdelkarim O, Jarraya M, Abed KE, Souissi N, Van Gemert-Pijnen L, Riemann BL, Riemann L, Moalla W, Gómez-Raja J, Epstein M, Sanderman R, Schulz SV, Jerg A, Al-Horani R, Mansi T, Jmail M, Barbosa F, Ferreira-Santos F, Šimunič B, Pišot R, Gaggioli A, Bailey SJ, Steinacker JM, Driss T, Hoekelmann A. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients*. 2020 May 28;12(6):1583. doi: 10.3390/nu12061583. PMID: 32481594; PMCID: PMC7352706.

Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016 May 4;353:i2156. doi: 10.1136/bmj.i2156. PMID: 27146380; PMCID: PMC4856854.

Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 2021 Feb;49(2):238-246. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.213. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32659414; PMCID: PMC7351042.

Bakaloudi DR, Jeyakumar DT, Jayawardena R, Chourdakis M. The impact of COVID-19 lockdown on snacking habits, fast-food and alcohol consumption: A systematic review of the evidence. *Clin Nutr*. 2022 Dec;41(12):3038-3045. doi: 10.1016/j.clnu.2021.04.020. Epub 2021 Apr 17. PMID: 34049747; PMCID: PMC8052604.

Balcells M. El estudio Framingham. *Neurosciences and History*. 2016;4:43-6.

Banks E, Joshy G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S, Day C, Clarke NE, Lewington S, Lopez AD. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med*. 2019 Jul 3;17(1):128. doi: 10.1186/s12916-019-1351-4. PMID: 31266500; PMCID: PMC6607519.

Barry JM. The site of origin of the 1918 influenza pandemic and its public health implications. *J Transl Med*. 2004 Jan 20;2(1):3. doi: 10.1186/1479-5876-2-3. PMID: 14733617; PMCID: PMC340389.

Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2003 Jun 3;138(11):891-7. doi: 10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00010. PMID: 12779299.

Bejarano JM, Cuixart CB. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención [Cardiovascular risk factors and Primary Care: evaluation and intervention]. *Aten Primaria*. 2011 Dec;43(12):668-77. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2011.10.002. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22099938; PMCID: PMC7025141.

Bellini B, Nreu B, Francesconi P, Mannucci E. Covid-19 pandemic, diabetes and glycemic control: Results of a retrospective cohort study of 230.000 persons with diabetes in tuscany. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Nov;32(11):2588-2593. doi: 10.1016/j.numecd.2022.07.017. Epub 2022 Aug 6. PMID: 36064691; PMCID: PMC9356641.

Bennett G, Young E, Butler I, Coe S. The Impact of Lockdown During the COVID-19 Outbreak on Dietary Habits in Various Population Groups: A Scoping Review. *Front Nutr*. 2021 Mar 4;8:626432. doi: 10.3389/fnut.2021.626432. PMID: 33748175; PMCID: PMC7969646.

Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012 Jan 26;366(4):321-9. doi: 10.1056/NEJMoa1012848. PMID: 22276822; PMCID: PMC3336876.

Bhutani S, vanDellen MR, Cooper JA. Longitudinal Weight Gain and Related Risk Behaviors during the COVID-19 Pandemic in Adults in the US. *Nutrients*. 2021 Feb 19;13(2):671. doi: 10.3390/nu13020671. PMID: 33669622; PMCID: PMC7922943.

Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, Kerneis S, Lescure FX, Lucet JC. Assessment of Air Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Settings. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2033232. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.33232. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2037904. PMID: 33355679; PMCID: PMC7758808.

Bogataj Jontez N, Novak K, Kenig S, Petelin A, Jenko Pražnikar Z, Mohorko N. The Impact of COVID-19-Related Lockdown on Diet and Serum Markers in Healthy Adults. *Nutrients*. 2021 Mar 26;13(4):1082. doi: 10.3390/nu13041082. PMID: 33810256; PMCID: PMC8066004.

Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003 Aug;77(16):8801-11. doi: 10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003. PMID: 12885899; PMCID: PMC167208.

Boucau J, Marino C, Regan J, Uddin R, Choudhary MC, Flynn JP, Chen G, Stuckwisch AM, Mathews J, Liew MY, Singh A, Lipiner T, Kittilson A, Melberg M, Li Y, Gilbert RF, Reynolds Z, Iyer SL, Chamberlin GC, Vyas TD, Goldberg MB, Vyas JM, Li JZ, Lemieux JE, Siedner MJ, Barczak AK. Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):275-277. doi: 10.1056/NEJMc2202092. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35767428; PMCID: PMC9258747.

Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021 Mar;42(3):199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33075830.

Brotos C, Moral I, Soriano N, Cuixart L, Osorio D, Bottaro D, et al. Impacto de la utilización de las diferentes tablas SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):94–100. 10.1016/j.recesp.2013.06.021

Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, He Q, Wang Z, Liu Y, Liu L, Chen J, Xu L. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1392-1398. doi: 10.2337/dc20-0576. Epub 2020 May 14. PMID: 32409502.

Caroppo E, Mazza M, Sannella A, Marano G, Avallone C, Claro AE, Janiri D, Moccia L, Janiri L, Sani G. Will Nothing Be the Same Again?: Changes in Lifestyle during COVID-19 Pandemic and Consequences on Mental Health. *Int J Environ*

Res Public Health. 2021 Aug 10;18(16):8433. doi: 10.3390/ijerph18168433. PMID: 34444180; PMCID: PMC8393535.

Castañeda-Babarro A, Arbillaga-Etxarri A, Gutiérrez-Santamaría B, Coca A. Physical Activity Change during COVID-19 Confinement. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 21;17(18):6878. doi: 10.3390/ijerph17186878. PMID: 32967091; PMCID: PMC7558959.

Centers for Disease Control (CDC) BRFSS, Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey Data, Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services 2021.

Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31986261; PMCID: PMC7159286.

Chaturvedi N. Ethnic differences in cardiovascular disease. *Heart*. 2003 Jun;89(6):681-6. doi: 10.1136/heart.89.6.681. PMID: 12748237; PMCID: PMC1767706

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.

Ching YK, Chin YS, Appukutty M, Gan WY, Chan YM. Comparisons of conventional and novel anthropometric obesity indices to predict metabolic syndrome among vegetarians in Malaysia. *Sci Rep*. 2020 Nov 30;10(1):20861. doi: 10.1038/s41598-020-78035-5. PMID: 33257810; PMCID: PMC7705716.

Chu VT, Yousaf AR, Chang K, Schwartz NG, McDaniel CJ, Lee SH, Szablewski CM, Brown M, Drenzek CL, Dirlikov E, Rose DA, Villanueva J, Fry AM, Hall AJ, Kirking HL, Tate JE, Lanzieri TM, Stewart RJ; Georgia Camp Investigation Team. Household Transmission of SARS-CoV-2 from Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):954-956. doi: 10.1056/NEJMc2031915. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34289272; PMCID: PMC8314736.

Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Mezzadri M, Grandi E, Borghi C, The Brisighella Heart Study Group. COVID-19-Related Quarantine Effect on Dietary Habits in a Northern Italian Rural Population: Data from the Brisighella Heart Study. *Nutrients*. 2021 Jan 22;13(2):309. doi: 10.3390/nu13020309. PMID: 33499027; PMCID: PMC7911934.

Cinque F, Cespiati A, Lombardi R, Costantino A, Maffi G, Alletto F, Colavolpe L, Francione P, Oberti G, Fatta E, Bertelli C, Sigon G, Dongiovanni P, Vecchi M, Fargion S, Fracanzani AL. Interaction between Lifestyle Changes and PNPLA3 Genotype in NAFLD Patients during the COVID-19 Lockdown. *Nutrients*. 2022 Jan 27;14(3):556. doi: 10.3390/nu14030556. PMID: 35276911; PMCID: PMC8838646.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3. PMID: 12788299.

Cosmea, Artemio Álvarez. “Las tablas de riesgo cardiovascular: Una revisión crítica.” *Medifam* 11 (2001): 20-51.

COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2351-2380. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00484-6. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35405084; PMCID: PMC8993157.

Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. PMID: 30531947; PMCID: PMC7097006.

D'Addario M, Adorni R, Steca P, Capelli R, Zanatta F, Fattirolli F, Franzelli C, Giannattasio C, Greco A. Associations between Lifestyle Changes and Adherence to COVID-19 Restrictions in Older Adults with Hypertension. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 26;19(13):7853. doi: 10.3390/ijerph19137853. PMID: 35805511; PMCID: PMC9265744.

Dale CE, Takhar R, Carragher R, Katsoulis M, Torabi F, Duffield S, Kent S, Mueller T, Kurdi A, Le Anh TN, McTaggart S, Abbasizanjani H, Hollings S, Scourfield A, Lyons RA, Griffiths R, Lyons J, Davies G, Harris D, Handy A, Mizani MA, Tomlinson C, Thygesen JH, Ashworth M, Denaxas S, Banerjee A, Sterne JAC, Brown P, Bullard I, Priedon R, Mamas MA, Slee A, Lorgelly P, Pirmohamed M, Khunti K, Morris AD, Sudlow C, Akbari A, Bennie M, Sattar N, Sofat R; CVD-COVID-UK Consortium. The impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular disease prevention and management. *Nat Med.* 2023 Jan;29(1):219-225. doi: 10.1038/s41591-022-02158-7. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36658423.

Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CAB, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T, Gimma A, Waites W, Wong KLM, van Zandvoort K, Silverman JD; CMMID COVID-19 Working Group; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium; Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021 Apr 9;372(6538):eabg3055. doi: 10.1126/science.abg3055. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658326; PMCID: PMC8128288.

Dayaramani C, De Leon J, Reiss AB. Cardiovascular Disease Complicating COVID-19 in the Elderly. *Medicina (Kaunas).* 2021 Aug 17;57(8):833. doi: 10.3390/medicina57080833. PMID: 34441038; PMCID: PMC8399122.

De Rubeis V, Lee J, Anwer MS, Yoshida-Montezuma Y, Andreacchi AT, Stone E, Iftikhar S, Morgenstern JD, Rebinsky R, Neil-Sztramko SE, Alvarez E, Apatu E, Anderson LN. Impact of disasters, including pandemics, on cardiometabolic outcomes across the life-course: a systematic review. *BMJ Open*. 2021 May 3;11(5):e047152. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047152. PMID: 33941635; PMCID: PMC8098961.

DeBoer MD, Filipp SL, Gurka MJ. Geographical variation in the prevalence of obesity and metabolic syndrome among US adolescents. *Pediatr Obes*. 2019 Apr;14(4):e12483. doi: 10.1111/ijpo.12483. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515979; PMCID: PMC6513350.

Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Sep;3(5):546-57. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406. PMID: 20841549.

de Ritter R, de Jong M, Vos RC, van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, Stehouwer CDA, Bots ML, Peters SAE. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*. 2020 Jan 3;11(1):1. doi: 10.1186/s13293-019-0277-z. PMID: 31900228; PMCID: PMC6942348.

Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):881-7. doi: 10.1038/nature05488. PMID: 17167477.

Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3. PMID: 34418980; PMCID: PMC8380115.

Dhurandhar NV, Akheruzzaman M, Hegde V. Potentially modifiable factors to reduce severity of COVID-19 in type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020 Aug 12;10(1):30. doi: 10.1038/s41387-020-00133-0.

Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, Leggeri C, Caparello G, Barrea L, Scerbo F, Esposito E, De Lorenzo A. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med.* 2020 Jun 8;18(1):229. doi: 10.1186/s12967-020-02399-5. PMID: 32513197; PMCID: PMC7278251.

Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res.* 2014 Jan;101:45-56. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.013. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24184128; PMCID: PMC7113851.

Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, Herceg-Čavrak V, Lopez-Valcarcel BG, Brzeziński M, Lurbe E, Wühl E. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients.* 2021; 13(11):4176. <https://doi.org/10.3390/nu13114176>

Duval D, Palmer JC, Tudge I, Pearce-Smith N, O'Connell E, Bennett A, Clark R. Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. *BMJ.* 2022 Jun 29;377:e068743. doi: 10.1136/bmj-2021-068743. PMID: 35768139; PMCID: PMC9240778.

Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation.* 2006 Jun 27;113(25):2943-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176583. PMID: 16801475.

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), 2021.

Ezzati M, Oza S, Danaei G, Murray CJ. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*. 2008 Feb 19;117(7):905-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.732131. Epub 2008 Feb 11. PMID: 18268146.

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e54. PMID: 32171062; PMCID: PMC7118626.

Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, Li Y, Cheng L, Li W, Jia H, Ma X. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jul 13;12(13):12493-12503. doi: 10.18632/aging.103579. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32658868; PMCID: PMC7377860.

Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, Crispim MAE, Sales FCS, Hawryluk I, McCrone JT, Hulswit RJG, Franco LAM, Ramundo MS, de Jesus JG, Andrade PS, Coletti TM, Ferreira GM, Silva CAM, Manuli ER, Pereira RHM, Peixoto PS, Kraemer MUG, Gaburo N Jr, Camilo CDC, Hoeltgebaum H, Souza WM, Rocha EC, de Souza LM, de Pinho MC, Araujo LJT, Malta FSV, de Lima AB, Silva JDP, Zauli DAG, Ferreira ACS, Schnekenberg RP, Laydon DJ, Walker PGT, Schlüter HM, Dos Santos ALP, Vidal MS, Del Caro VS, Filho RMF, Dos Santos HM, Aguiar RS, Proença-Modena JL, Nelson B, Hay JA, Monod M, Miscouridou X, Coupland H, Sonabend R, Vollmer M, Gandy A, Prete CA Jr, Nascimento VH, Suchard MA, Bowden TA, Pond SLK, Wu CH, Ratmann O, Ferguson NM, Dye C, Loman NJ, Lemey P, Rambaut A, Fraiji NA, Carvalho MDPSS, Pybus OG, Flaxman S, Bhatt S, Sabino EC. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021 May 21;372(6544):815-821. doi: 10.1126/science.abh2644. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33853970; PMCID: PMC8139423.

Faust JS, Du C, Liang C, Mayes KD, Renton B, Panthagani K, Krumholz HM. Excess Mortality in Massachusetts During the Delta and Omicron Waves of COVID-19. *JAMA*. 2022 Jul 5;328(1):74-76. doi: 10.1001/jama.2022.8045. PMID: 35594035; PMCID: PMC9257575.

Fernández-Berges D, Cabrera A, Sanz H, Elousa R, Guembe Mj, Alzamora M et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta de la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(3):241-248. DOI:10.1016/j.recesp.2011.02.005.

Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ*. 2021 Oct 25;193(42):E1619-E1625. doi: 10.1503/cmaj.211248. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34610919; PMCID: PMC8562985.

Flanagan EW, Beyl RA, Fearnbach SN, Altazan AD, Martin CK, Redman LM. The Impact of COVID-19 Stay-At-Home Orders on Health Behaviors in Adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Feb;29(2):438-445. doi: 10.1002/oby.23066. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33043562; PMCID: PMC7675243.

Freiberg A, Schubert M, Romero Starke K, Hegewald J, Seidler A. A Rapid Review on the Influence of COVID-19 Lockdown and Quarantine Measures on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in the General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 13;18(16):8567. doi: 10.3390/ijerph18168567. PMID: 34444316; PMCID: PMC8393482.

Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766. doi: 10.1056/NEJMcp2009249. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329974.

García-Tascón M, Sahelices-Pinto C, Mendaña-Cuervo C, Magaz-González AM. The Impact of the COVID-19 Confinement on the Habits of PA Practice According to Gender (Male/Female): Spanish Case. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 23;17(19):6961. doi: 10.3390/ijerph17196961. PMID: 32977571; PMCID: PMC7579238.

García Ulloa AC, Tron-Gómez MS, Díaz-Pineda M, Hernández-Juárez D, Landa-Anell MV, Melgarejo-Hernández MA, Hernández-Jiménez S; CAIPaDi Study Group. Maintenance of Self-Care Activities During COVID-19 Lockdown in Patients with Type 2 Diabetes That Received a Comprehensive Care Program Training. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Sep 19;15:2857-2865. doi: 10.2147/DMSO.S379547. PMID: 36160467; PMCID: PMC9504530.

Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, Leone M, La Scola B, Devaux C, Gaubert JY, Mege JL, Vitte J, Melenotte C, Rolain JM, Parola P, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Dec;16(12):1159-1184. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33356661.

Ghoneim S, Butt MU, Hamid O, Shah A, Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: A population-based study. *Metabol Open*. 2020 Dec;8:100057. doi: 10.1016/j.metop.2020.100057. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32924000; PMCID: PMC7480663.

Ghram A, Briki W, Mansoor H, Al-Mohannadi AS, Lavie CJ, Chamari K. Home-based exercise can be beneficial for counteracting sedentary behavior and physical inactivity during the COVID-19 pandemic in older adults. *Postgrad Med*. 2021 Jun;133(5):469-480. doi: 10.1080/00325481.2020.1860394. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33275479.

Gil de Castro R, Gil-Núñez AC. Factores de riesgo del ictus isquémico. I. Factores de riesgo convencionales [Risk factors for ischemic stroke. I. Conventional risk factors]. *Rev Neurol*. 2000 Aug 16-31;31(4):314-23. Spanish. PMID: 11008287.

Gorbalenya, A.E. et al Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32123347; PMCID: PMC7095448.

Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021 Aug;15(4):629-634. doi: 10.1016/j.pcd.2021.04.004. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33849817; PMCID: PMC8031259.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(19):2375-414. doi: 10.1093/eurheartj/ehm316. Epub 2007 Aug 28. PMID: 17726041.

Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorini FL, Mojoli F, Natalini G, Pessina CM, Ranieri VM, Rech R, Scudeller L, Rosano A, Storti E, Thompson BT, Tirani M, Villani PG, Pesenti A, Cecconi M; COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345-1355. doi:

10.1001/jamainternmed.2020.3539. Erratum in: JAMA Intern Med. 2021 Jul 1;181(7):1021. PMID: 32667669; PMCID: PMC7364371.

Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):433-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6. PMID: 14744958.

Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1481-92. doi: 10.1161/01.cir.100.13.1481. PMID: 10500053.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

Gurka MJ, Filipp SL, DeBoer MD. Geographical variation in the prevalence of obesity, metabolic syndrome, and diabetes among US adults. *Nutr Diabetes*. 2018 Mar 13;8(1):14. doi: 10.1038/s41387-018-0024-2. PMID: 29549249; PMCID: PMC5856741.

Gutmann C, Khamina K, Theofilatos K, Diendorfer AB, Burnap SA, Nabeebaccus A, Fish M, McPhail MJW, O'Gallagher K, Schmidt LE, Cassel C, Auzinger G, Napoli S, Mujib SF, Trovato F, Sanderson B, Merrick B, Roy R, Edgeworth JD, Shah AM, Hayday AC, Traby L, Hackl M, Eichinger S, Shankar-Hari M, Mayr M. Association of cardiometabolic microRNAs with COVID-19 severity and mortality.

Cardiovasc Res. 2022 Jan 29;118(2):461-474. doi: 10.1093/cvr/cvab338. PMID: 34755842; PMCID: PMC8689968.

Harrington WN, Kackos CM, Webby RJ. The evolution and future of influenza pandemic preparedness. *Exp Mol Med*. 2021 May;53(5):737-749. doi: 10.1038/s12276-021-00603-0. Epub 2021 May 6. PMID: 33953324; PMCID: PMC8099712.

Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020 Dec;41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33132005; PMCID: PMC7556779.

Harrison SL, Buckley BJR, Rivera-Caravaca JM, Zhang J, Lip GYH. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Jul 21;7(4):330-339. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab029. PMID: 34107535; PMCID: PMC8294691.

He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):719-725. doi: 10.1002/jmv.25766. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32170865; PMCID: PMC7228340.

He J, Zhu Z, Bundy JD, Dorans KS, Chen J, Hamm LL. Trends in Cardiovascular Risk Factors in US Adults by Race and Ethnicity and Socioeconomic Status, 1999-2018. *JAMA*. 2021 Oct 5;326(13):1286-1298. doi: 10.1001/jama.2021.15187. PMID: 34609450; PMCID: PMC8493438.

He M, Xian Y, Lv X, He J, Ren Y. Changes in Body Weight, Physical Activity, and Lifestyle During the Semi-lockdown Period After the Outbreak of COVID-19 in China: An Online Survey. *Disaster Med Public Health Prep*. 2021 Apr;15(2):e23-e28. doi: 10.1017/dmp.2020.237. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32660669; PMCID: PMC7385320.

Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, Rosenblatt A, Walchok J, Omar W, Khera R, Hegde AA, Drazner MH, Neeland IJ, Grodin JL. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021 Jan 12;143(2):135-144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33200947.

Hernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:241---8.

Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, Sowers JR. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021 Jun;119:154766. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154766. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33766485.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.

Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*. 2021;67(3):255-266. doi: 10.1159/000513400. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406518; PMCID: PMC7900480.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

Humphries, M. O. (2014). Paths of Infection: The First World War and the Origins of the 1918 Influenza Pandemic. *War in History*, 21(1), 55–81. <https://doi.org/10.1177/0968344513504525>

Jahangiry L, Montazeri A, Najafi M, Yaseri M, Farhangi MA. An interactive web-based intervention on nutritional status, physical activity and health-related quality of life in patient with metabolic syndrome: a randomized-controlled trial (The Red Ruby Study). *Nutr Diabetes*. 2017 Jan 9;7(1):e240. doi: 10.1038/nutd.2016.35. PMID: 28067891; PMCID: PMC5301038.

Jeeyavudeen MS, Chaudhari R, Pappachan JM, Fouda S. Clinical implications of COVID-19 in patients with metabolic-associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2023 Jan 21;29(3):487-502. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.487. PMID: 36688018; PMCID: PMC9850935.

Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152. PMID: 32411652; PMCID: PMC7201103.

Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4):372. doi: 10.3390/v12040372. PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198.

Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med*. 2015 May;57(5):501-8. doi: 10.1097/JOM.0000000000000448. PMID: 25816216.

Jørgensen SB, Nygård K, Kacelnik O, Telle K. Secondary Attack Rates for Omicron and Delta Variants of SARS-CoV-2 in Norwegian Households. *JAMA*. 2022 Apr 26;327(16):1610-1611. doi: 10.1001/jama.2022.3780. PMID: 35254379; PMCID: PMC8902690.

Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999 Mar 9;99(9):1165-72. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1165. PMID: 10069784.

Jung I, Koo DJ, Lee MY, Moon SJ, Kwon H, Park SE, Rhee EJ, Lee WY. Increased Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals with High Weight Variability. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Aug;36(4):845-854. doi: 10.3803/EnM.2021.1098. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34474519; PMCID: PMC8419611.

Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976 Jul;38(1):46-51. doi: 10.1016/0002-9149(76)90061-8. PMID: 132862.

Ke R, Martinez PP, Smith RL, Gibson LL, Mirza A, Conte M, Gallagher N, Luo CH, Jarrett J, Zhou R, Conte A, Liu T, Farjo M, Walden KKO, Rendon G, Fields CJ, Wang L, Fredrickson R, Edmonson DC, Baughman ME, Chiu KK, Choi H, Scardina KR, Bradley S, Gloss SL, Reinhart C, Yedetore J, Quicksall J, Owens AN, Broach J, Barton B, Lazar P, Heetderks WJ, Robinson ML, Mostafa HH, Manabe YC, Pekosz A, McManus DD, Brooke CB. Daily longitudinal sampling of SARS-CoV-2 infection reveals substantial heterogeneity in infectiousness. *Nat Microbiol*. 2022 May;7(5):640-652. doi: 10.1038/s41564-022-01105-z. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35484231; PMCID: PMC9084242.

Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *Molecules*. 2020 Dec 23;26(1):39. doi: 10.3390/molecules26010039. PMID: 33374759; PMCID: PMC7795815.

Khan MA, Menon P, Govender R, et al. Systematic review of the effects of pandemic confinements on body weight and their determinants. *medRxiv*; 2021. DOI: 10.1101/2021.03.03.21252806.

Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003 Aug 20;290(7):898-904. doi: 10.1001/jama.290.7.898. PMID: 12928466.

Kim MC, Cui C, Shin KR, Bae JY, Kweon OJ, Lee MK, Choi SH, Jung SY, Park MS, Chung JW. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):671-673. doi: 10.1056/NEJMc2027040. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33503337; PMCID: PMC7934323.

King, A.M.; Lefkowitz, E.; Adams, M.J.; Carstens, E.B. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2011; Volume 9

Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 2020 Jul 13. doi: 10.1001/jama.2020.12458. Epub ahead of print. PMID: 32658248.

Kollias A, Kyriakoulis KG, Kyriakoulis IG, Nitsotolis T, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Statin use and mortality in COVID-19 patients: Updated systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021 Aug;330:114-121. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.911. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34243953; PMCID: PMC8233054.

Koo DJ, Lee MY, Jung I, Moon SJ, Kwon H, Park SE, Rhee EJ, Lee WY. Changes in Insulin Resistance Index and the Risk of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease without Diabetes: Kangbuk Samsung Health Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Oct;36(5):1016-1028. doi: 10.3803/EnM.2021.1110. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34674510; PMCID: PMC8566129.

Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, Beral V, Snape MD, Rees H, Ropero AM, Balicer RD, Cramer JP, Muñoz-Fontela C, Gruber M, Gaspar R, Singh JA, Subbarao K, Van Kerkhove MD, Swaminathan S, Ryan MJ, Henao-Restrepo AM. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8;385(2):179-186. doi: 10.1056/NEJMSr2105280. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161052; PMCID: PMC8262623.

Kriaucioniene V, Bagdonaviciene L, Rodríguez-Pérez C, Petkeviciene J. Associations between Changes in Health Behaviours and Body Weight during the COVID-19 Quarantine in Lithuania: The Lithuanian COVIDiet Study. *Nutrients*. 2020 Oct 13;12(10):3119. doi: 10.3390/nu12103119. PMID: 33065991; PMCID: PMC7599784.

Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1953-66. doi: 10.1056/NEJMoa030781. Epub 2003 Apr 10. PMID: 12690092.

Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005 Aug;11(8):875-9. doi: 10.1038/nm1267. Epub 2005 Jul 10. PMID: 16007097; PMCID: PMC7095783.

Laddu DR, Biggs E, Kaar J, Khadanga S, Alman R, Arena R. The impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular health behaviors and risk factors: A new troubling normal that may be here to stay. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022 Dec 5:S0033-0620(22)00138-4. doi: 10.1016/j.pcad.2022.11.017. Epub ahead of print. PMID: 36481209; PMCID: PMC9722238.

Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, Tong YG, Shi YX, Ni XB, Liao YS, Li WJ, Jiang BG, Wei W, Yuan TT, Zheng K, Cui XM, Li J, Pei GQ, Qiang X, Cheung WY, Li LF, Sun FF, Qin S, Huang JC, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y, Cao WC. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020 Jul;583(7815):282-285. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32218527.

Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019 Mar;124(5):799-815. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312669. PMID: 30817262.

Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4. Erratum in: *Lancet*. 2008 Jul 26;372(9635):292. PMID: 18061058.

Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484.

Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145. PMID: 14647384; PMCID: PMC7095016.

Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):656-657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199493; PMCID: PMC7158902.

Mahmoud IS, Jarrar YB, Alshaer W, Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie*. 2020 Aug;175:93-98. doi: 10.1016/j.biochi.2020.05.012. Epub 2020 May 29. PMID: 32479856; PMCID: PMC7258854.

Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24084292; PMCID: PMC4159698.

Malviya A, Ahirwar AK, Chandra Tripathi S, Asia P, Gopal N, Kaim K. COVID-19: a review on SARS-CoV-2 origin, epidemiology, virology, clinical manifestations and complications with special emphasis on adverse outcome in Bhopal Gas Tragedy survivor. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021 Feb 19;42(1):63-68. doi: 10.1515/hmbci-2020-0070. PMID: 33600673

Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. Epub 2020 May 1. PMID: 32356627; PMCID: PMC7206933.

Markel H, Stern AM, Navarro JA, Michalsen JR, Monto AS, DiGiovanni C. Nonpharmaceutical influenza mitigation strategies, US communities, 1918-1920 pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2006 Dec;12(12):1961-4. doi: 10.3201/eid1212.060506. PMID: 17326953; PMCID: PMC3291356.

Martínez-de-Quel Ó, Suárez-Iglesias D, López-Flores M, Pérez CA. Physical activity, dietary habits and sleep quality before and during COVID-19 lockdown: A longitudinal study. *Appetite.* 2021 Mar 1;158:105019. doi: 10.1016/j.appet.2020.105019. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33161046; PMCID: PMC8580211.

Martinez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients.* 2020 May 26;12(6):1549. doi: 10.3390/nu12061549. PMID: 32466598; PMCID: PMC7352228.

Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, Subirana I, Fitó M, Elosua R. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol.* 2011 May;64(5):385-94. Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2010.12.011. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21482004.

Mascaró CM, Bouzas C, Montemayor S, García S, Mateos D, Casares M, Gómez C, Ugarriza L, Borràs PA, Martínez JA, Tur JA. Impact of Physical Activity Differences Due to COVID-19 Pandemic Lockdown on Non-Alcoholic Fatty Liver Parameters in Adults with Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2022 Jun 8;14(12):2370. doi: 10.3390/nu14122370. PMID: 35745100; PMCID: PMC9229383.

Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA.* 2022 Feb 8;327(6):583-584. doi: 10.1001/jama.2021.24868. PMID: 34967859; PMCID: PMC8719272.

Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3. PMID: 16877062; PMCID: PMC7112330.

Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621. Epub 2020 May 1. Retraction in: *N Engl J Med.* 2020 Jun 4; PMID: 32356626; PMCID: PMC7206931.

Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Dec;45(12):3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25355838; PMCID: PMC5020564.

Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32941052; PMCID: PMC7505025.

Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión [Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review]. *Semergen.* 2020 Aug;46 Suppl 1:65-77. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2020.05.010. Epub 2020 May 16. PMID: 32425491; PMCID: PMC7229959.

Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet.* 1953 Nov 21;262(6795):1053-1057. doi: 10.1016/s0140-6736(53)90665-5. PMID: 13110049.

Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P; en nombre de la Sociedad Española de Arteriosclerosis; Miembros de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2019 Jul;31 Suppl 1:1-43. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.004. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30981542.

Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24):2870-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968735. PMID: 21690503; PMCID: PMC6261290.

Naidu SAG, Clemens RA, Pressman P, Zaigham M, Kadkhoda K, Davies KJA, Naidu AS. COVID-19 during Pregnancy and Postpartum. *J Diet Suppl*. 2022;19(1):115-142. doi: 10.1080/19390211.2020.1834049. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33164601.

Navarro-López F. Bases genéticas de la enfermedad coronaria [Genes and coronary heart disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Apr;55(4):413-31. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(02)76620-7. PMID: 11975906.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029897; PMCID: PMC5735219.

Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Mechanick JI. Cardiometabolic risk: New chronic care models. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 Nov;45(S2):85-92. doi: 10.1002/jpen.2264. PMID: 34519362.

Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):626-635. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6. PMID: 25131982.

O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Mar;61(3):299-310. Spanish. PMID: 18361904.

O'Gorman P, Norris S. Exercising in the COVID-19 era: implications in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Jun;8(1):e000568. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000568. PMID: 34168043; PMCID: PMC8228576.

Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683. Erratum in: *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1619. PMID: 32203977.

Organización Mundial de la Salud | Cardiovascular diseases (CVDs); 17 de mayo de 2017. [consultado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

Organización Mundial de la Salud. Global Health Expenditure Database [Internet]; [consultado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/nha/database/country_profile/Index/es

Organización Mundial de la Salud [Internet]. ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares?. [consultado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/.

Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):513-517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049. Epub 2020 May 6. PMID: 32388331; PMCID: PMC7202837.

Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel JP, Prieto R, Sykara G, Donde S. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jul;32(7):1189-1194. doi: 10.1007/s40520-020-01601-4. Epub 2020 May 26. PMID: 32458356; PMCID: PMC7248450.

Paltrinieri S, Bressi B, Costi S, Mazzini E, Cavuto S, Ottone M, De Panfilis L, Fugazzaro S, Rondini E, Giorgi Rossi P. Beyond Lockdown: The Potential Side Effects of the SARS-CoV-2 Pandemic on Public Health. *Nutrients.* 2021 May 11;13(5):1600. doi: 10.3390/nu13051600. PMID: 34064715; PMCID: PMC8170902.

Papagiouvanni I, Kotoulas SC, Pataka A, Spyrtos DG, Porpodis K, Boutou AK, Papagiouvannis G, Grigoriou I, Vettas C, Goulis I. COVID-19 and liver injury: An ongoing challenge. *World J Gastroenterol.* 2023 Jan 14;29(2):257-271. doi: 10.3748/wjg.v29.i2.257. PMID: 36687117; PMCID: PMC9846934.

PAPPS 2020. Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.

Pastori D, Menichelli D, Lip GYH, Sciacqua A, Violi F, Pignatelli P; ATHERO-AF study group†. Family History of Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Sep;13(9):e008477. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008477. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32718257.

Pastrian-Soto Gabriel. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2020 Sep [citado 2022 Sep 11] ; 14(3): 331-337.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331.

Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 2020 Feb 25;323(8):707-708. doi: 10.1001/jama.2020.0757. PMID: 31971553.

Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):760-762. doi: 10.1056/NEJMe2001126. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978944; PMCID: PMC7121143.

Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014 Jun 7;383(9933):1973-80. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24613026.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.

Pinto AJ, Dunstan DW, Owen N, Bonfá E, Gualano B. Combating physical inactivity during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):347-348. doi: 10.1038/s41584-020-0427-z. PMID: 32355296; PMCID: PMC7191971.

Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013 Jan 12;381(9861):133-41. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61720-6. Epub 2012 Oct 27. PMID: 23107252; PMCID: PMC3547248.

Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020 Nov 1;52(11):549-557. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32991251; PMCID: PMC7686876.

Prentice MB, Rahalison L. Plague. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1196-207. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60566-2. PMID: 17416264.

Pursnani S, Diener-West M, Sharrett AR. The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: an analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Atherosclerosis*. 2014 Apr;233(2):441-446. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.046. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24530776.

Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020 Mar 20;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231. PMID: 32245083; PMCID: PMC7157541.

Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1899-911. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1. PMID: 24881994; PMCID: PMC4042017.

Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1281. PMID: 21366474; PMCID: PMC4109980.

Rasmussen S, Allentoft ME, Nielsen K, Orlando L, Sikora M, Sjögren KG, Pedersen AG, Schubert M, Van Dam A, Kapel CM, Nielsen HB, Brunak S, Avetisyan P, Epimakhov A, Khalyapin MV, Gnuni A, Kriiska A, Lasak I, Metspalu M, Moiseyev V, Gromov A, Pokutta D, Saag L, Varul L, Yepiskoposyan L, Sicheritz-Pontén T, Foley RA, Lahr MM, Nielsen R, Kristiansen K, Willerslev E. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell*. 2015 Oct 22;163(3):571-82. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.009. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26496604; PMCID: PMC4644222.

Real Decreto 463/2020, de 14 de Marzo, por el que se Declara el Estado de Alarma para la Gestión de la Situación de crisis Sanitaria Ocasionada por el COVID-19. Available online: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3692> (accessed on 2 February 2022).

Reaven GM. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab*. 2005 Jan;1(1):9-14. doi: 10.1016/j.cmet.2004.12.001. PMID: 16054040.

Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975. Epub 2020 May 1. PMID: 32356628; PMCID: PMC7206932.

Rhoads JP, Major AS. How Oxidized Low-Density Lipoprotein Activates Inflammatory Responses. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(4):333-342. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018026483. PMID: 30806246; PMCID: PMC6527110.

Robinson E, Boyland E, Chisholm A, Harrold J, Maloney NG, Marty L, Mead BR, Noonan R, Hardman CA. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. *Appetite*. 2021 Jan 1;156:104853. doi: 10.1016/j.appet.2020.104853. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33038479; PMCID: PMC7540284.

Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, Ruíz-López MD. Changes in Dietary Behaviours during the COVID-19 Outbreak Confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients*. 2020 Jun 10;12(6):1730. doi: 10.3390/nu12061730. PMID: 32531892; PMCID: PMC7353108.

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32003551; PMCID: PMC7120970.

Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.

Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2461-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139198; PMCID: PMC8201647.

Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, Handel A, Chen Z, Chen E, Ebell MH, Wang F, Yi B, Wang H, Wang X, Wang A, Chen B, Qi Y, Liang L, Li Y, Ling F, Chen J, Xu G. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med*. 2020 Dec 1;180(12):1665-1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5225. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 May 1;181(5):727. PMID: 32870239; PMCID: PMC7489377.

Simon TG, Hagström H, Sharma R, Söderling J, Roelstraete B, Larsson E, Ludvigsson JF. Risk of severe COVID-19 and mortality in patients with established chronic liver disease: a nationwide matched cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2021 Nov 23;21(1):439. doi: 10.1186/s12876-021-02017-8. PMID: 34814851; PMCID: PMC8609512.

Skotnicka M, Karwowska K, Kłobukowski F, Wasilewska E, Małgorzewicz S. Dietary Habits before and during the COVID-19 Epidemic in Selected European Countries. *Nutrients*. 2021 May 16;13(5):1690. doi: 10.3390/nu13051690. PMID: 34065655; PMCID: PMC8156782.

Sohn M, Koo BK, Yoon HI, Song KH, Kim ES, Kim HB, Lim S. Impact of COVID-19 and Associated Preventive Measures on Cardiometabolic Risk Factors in South Korea. *J Obes Metab Syndr*. 2021 Sep 30;30(3):248-260. doi: 10.7570/jomes21046. PMID: 34334371; PMCID: PMC8526291.

Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020 Apr;76:71-76. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.02.034. Epub 2020 Feb 26. Erratum in: *Int J Surg*. 2020 May;77:217. PMID: 32112977; PMCID: PMC7105032.

Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina [Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Jul 12;131(6):230-6. Spanish. doi: 10.1157/13124619. PMID: 18674503; PMCID: PMC7094457.

Son C, Hegde S, Smith A, Wang X, Sasangohar F. Effects of COVID-19 on College Students' Mental Health in the United States: Interview Survey Study. *J Med Internet Res*. 2020 Sep 3;22(9):e21279. doi: 10.2196/21279. PMID: 32805704; PMCID: PMC7473764.

Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Aug 26;15(8):e0238215. doi: 10.1371/journal.pone.0238215. PMID: 32845926; PMCID: PMC7449476.

Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2012-8. doi: 10.1001/jama.282.21.2012. PMID: 10591383.

Steenblock C, Hassanein M, Khan EG, Yaman M, Kamel M, Barbir M, Lorke DE, Everett D, Bejtullah S, Lohmann T, Lindner U, Tahirukaj E, Jirjees FJ, Soliman SSM, Quitter F, Bornstein SR. Obesity and COVID-19: What are the Consequences? *Horm Metab Res*. 2022 Aug;54(8):496-502. doi: 10.1055/a-1878-9757. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35724688; PMCID: PMC9427204.

Strain T, Sharp SJ, Spiers A, Price H, Williams C, Fraser C, Brage S, Wijndaele K, Kelly P. Population level physical activity before and during the first national COVID-19 lockdown: A nationally representative repeat cross-sectional study of 5 years of Active Lives data in England. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Jan;12:100265. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100265. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34870255; PMCID: PMC8629728.

Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016 Jun;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27012512; PMCID: PMC7125511.

Suárez C, Alonso A, Álvarez-Sala LA, Armario P, Artola S, Barrueco M, et al. *Protocolos de Riesgo Vascular*. Madrid: SEMI. 2006. 13–186 p. Available from: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/protocolos-riesgo-vascular-ii.pdf>

Sun YQ, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Vie GÅ, Bjørngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai XM. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ*. 2019 Mar 26;364:l1042. doi: 10.1136/bmj.l1042. PMID: 30957776; PMCID: PMC6434515.

Targher G, Corey KE, Byrne CD. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes Metab*. 2021 Mar;47(2):101215. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101215. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33296704.

Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, Doolabh D, Pillay S, San EJ, Msomi N, Mlisana K, von Gottberg A, Walaza S, Allam M, Ismail A, Mohale T, Glass AJ, Engelbrecht S, Van Zyl G, Preiser W, Petruccione F, Sigal A, Hardie D, Marais G, Hsiao NY, Korsman S, Davies MA, Tyers L, Mudau I, York D, Maslo C, Goedhals D, Abrahams S, Laguda-Akingba O, Alisoltani-Dehkordi A, Godzik A, Wibmer CK, Sewell BT, Lourenço J, Alcantara LCJ, Kosakovsky Pond SL, Weaver S, Martin D, Lessells RJ, Bhiman JN, Williamson C, de Oliveira T. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021 Apr;592(7854):438-443. doi: 10.1038/s41586-021-03402-9. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33690265.

Thakkar AN, Tea I, Al-Mallah MH. Cardiovascular Implications of COVID-19 Infections. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2020 Apr-Jun;16(2):146-154. doi: 10.14797/mdcj-16-2-146. PMID: 32670475; PMCID: PMC7350814.

Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, Seaman SR, Harris RJ, Hope R, Lopez-Bernal J, Gallagher E, Charlett A, De Angelis D, Presanis AM, Dabrera G; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):35-42. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461056; PMCID: PMC8397301.

Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659. doi: 10.1056/NEJMsr2005760. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227760; PMCID: PMC7121452.

Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32182409; PMCID: PMC7121658.

Viña J, Borrás C, Gambini J, Sastre J, Pallardó FV. Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2005 Jun 8;2005(23):pe17. doi: 10.1126/sageke.2005.23.pe17. PMID: 15944465.

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Feb 19;29(1):5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154. PMID: 34558602.

Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, Hinsley WR, Laydon DJ, Dabrera G, O'Toole Á, Amato R, Ragonnet-Cronin M, Harrison I, Jackson B, Ariani CV, Boyd O, Loman NJ, McCrone JT, Gonçalves S, Jorgensen D, Myers R, Hill V, Jackson DK, Gaythorpe K, Groves N, Sillitoe J, Kwiatkowski DP; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium; Flaxman S, Ratmann O, Bhatt S, Hopkins S, Gandy A, Rambaut A, Ferguson NM. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 2021 May;593(7858):266-269. doi: 10.1038/s41586-021-03470-x. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33767447.

Vranić L, Radovan A, Poropat G, Mikolašević I, Milić S. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and COVID-19-Two Pandemics Hitting at the Same Time. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 3;57(10):1057. doi: 10.3390/medicina57101057. PMID: 34684094; PMCID: PMC8540462.

Wallentin L, Lindbäck J, Eriksson N, Hijazi Z, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Lopes RD, Yusuf S, Oldgren J, Siegbahn A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020 Nov 1;41(41):4037-4046. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa697. PMID: 32984892; PMCID: PMC7543499.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9. Erratum in: *Cell*. 2020 Dec 10;183(6):1735. PMID: 32155444; PMCID: PMC7102599.

Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.

Ward MP, Li X, Tian K. Novel coronavirus 2019, an emerging public health emergency. *Transbound Emerg Dis*. 2020 Mar;67(2):469-470. doi: 10.1111/tbed.13509. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32077206; PMCID: PMC7168532.

WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part [Internet]. 2021 feb [citado 4 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1837. PMID: 9603539.

Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo- Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017.

Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, Amoako DG, Everatt J, Bhiman JN, Scheepers C, Tebeila N, Chiwandire N, du Plessis M, Govender N, Ismail A, Glass A, Mlisana K, Stevens W, Treurnicht FK, Makatini Z, Hsiao NY, Parboosing R, Wadula J, Hussey H, Davies MA, Boulle A, von Gottberg A, Cohen C. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):437-446. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00017-4. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065011; PMCID: PMC8769664.

Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.

Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020 Mar;83(3):217-220. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270. PMID: 32134861; PMCID: PMC7153464.

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.

Wunsch K, Kienberger K, Niessner C. Changes in Physical Activity Patterns Due to the Covid-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 16;19(4):2250. doi: 10.3390/ijerph19042250. PMID: 35206434; PMCID: PMC8871718.

Xia S, Lan Q, Su S, Wang X, Xu W, Liu Z, Zhu Y, Wang Q, Lu L, Jiang S. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Jun 12;5(1):92. doi: 10.1038/s41392-020-0184-0. PMID: 32532959; PMCID: PMC7289711.

Xie Y, You Q, Wu C, Cao S, Qu G, Yan X, Han X, Wang C, Zhang H. Impact of Cardiovascular Disease on Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Circ J.* 2020 Jul 22;84(8):1277-1283. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0348. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32536672.

Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;: PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.

Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol.* 2020 May;17(5):555-557. doi: 10.1038/s41423-020-0407-x. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32235915; PMCID: PMC7110263.

Yang ZJ, Liu J, Ge JP, Chen L, Zhao ZG, Yang WY; China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *Eur Heart J.* 2012 Jan;33(2):213-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehr205. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21719451.

Yao H, Song Y, Chen Y, Wu N, Xu J, Sun C, Zhang J, Weng T, Zhang Z, Wu Z, Cheng L, Shi D, Lu X, Lei J, Crispin M, Shi Y, Li L, Li S. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. *Cell.* 2020 Oct 29;183(3):730-738.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.018. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32979942; PMCID: PMC7474903.

Yifan C, Jun P. Understanding the Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 From the Perspective of Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 11;11:557333. doi: 10.3389/fendo.2020.557333. PMID: 33262739; PMCID: PMC7686551.

Yoo HW, Jin HY, Yon DK, Effenberger M, Shin YH, Kim SY, Yang JM, Kim MS, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, Yoo IK, Shin JI, Lee SW. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and COVID-19 Susceptibility and Outcomes: a Korean Nationwide Cohort. *J Korean Med Sci*. 2021 Oct 25;36(41):e291. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e291. PMID: 34697932; PMCID: PMC8546310.

Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325252; PMCID: PMC7169933.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.

Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):394. PMID: 23075143.

Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, Li M, Zheng W, Yi L, Chen X, Wu Q, Liang Y, Wang X, Yang J, Sun K, Longini IM Jr, Halloran ME, Wu P, Cowling BJ, Merler S, Viboud C, Vespignani A, Ajelli M, Yu H. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul;20(7):793-802. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30230-9. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32247326; PMCID: PMC7269887.

Zhang S, Zhong Y, Wang L, Yin X, Li Y, Liu Y, Dai Q, Tong A, Li D, Zhang L, Li P, Zhang G, Huang R, Liu J, Zhao L, Yu J, Zhang X, Yang L, Cai J, Zhang W; STEP Study Group. Anxiety, home blood pressure monitoring, and cardiovascular events among older hypertension patients during the COVID-19 pandemic. *Hypertens Res.* 2022 May;45(5):856-865. doi: 10.1038/s41440-022-00852-0. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35064249; PMCID: PMC8778505.

Zhao L, Zou T, Gomez NA, Wang B, Zhu MJ, Du M. Raspberry alleviates obesity-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1. *Nutr Diabetes.* 2018 Jul 2;8(1):39. doi.org/10.1038/s41387-018-0049-6

Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci.* 2020 Mar 15;16(10):1678-1685. doi: 10.7150/ijbs.45053. PMID: 32226285; PMCID: PMC7098030.

Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335169; PMCID: PMC7177098.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new

coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. 2020 Dec;588(7836):E6. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.

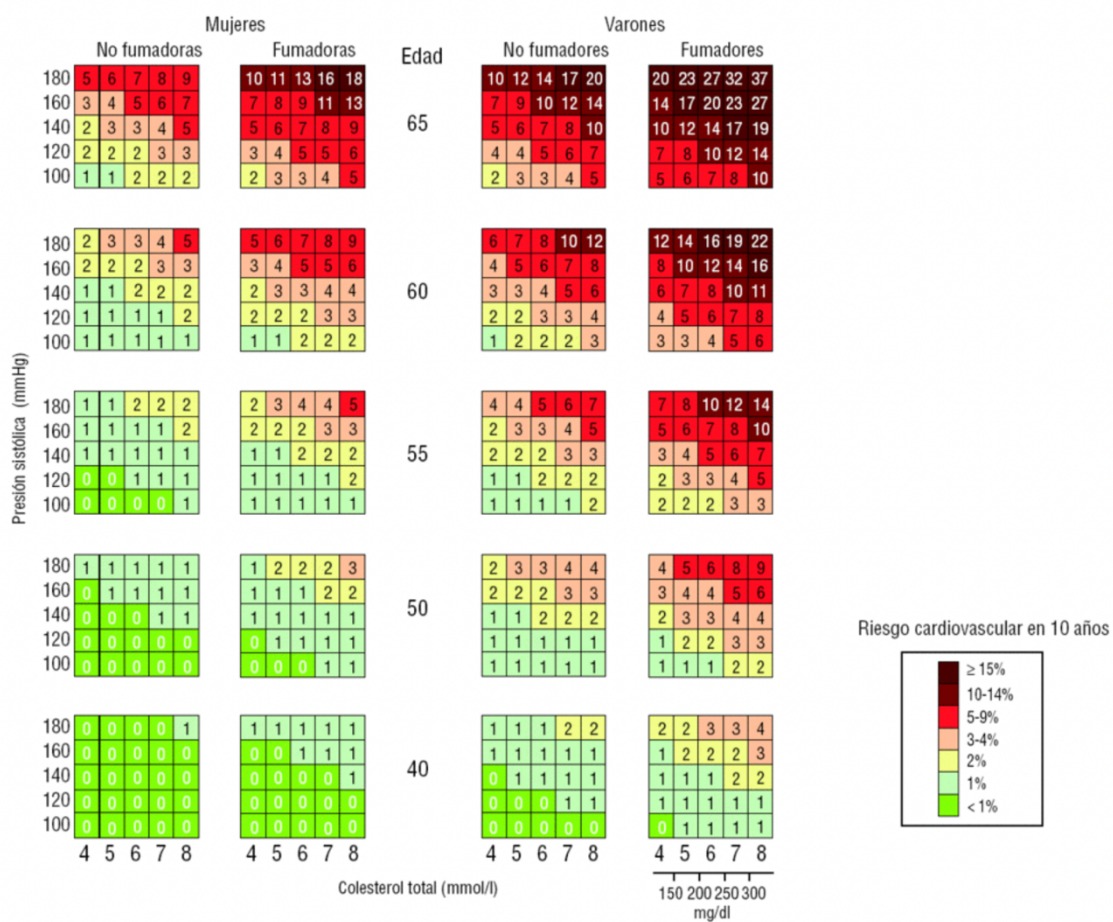
Zipeto D, Palmeira JDF, Argañaraz GA, Argañaraz ER. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Oct 7;11:576745. doi: 10.3389/fimmu.2020.576745. PMID: 33117379; PMCID: PMC7575774.

Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32074444; PMCID: PMC7121626.

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32170560; PMCID: PMC7088738.

7. ANEXOS

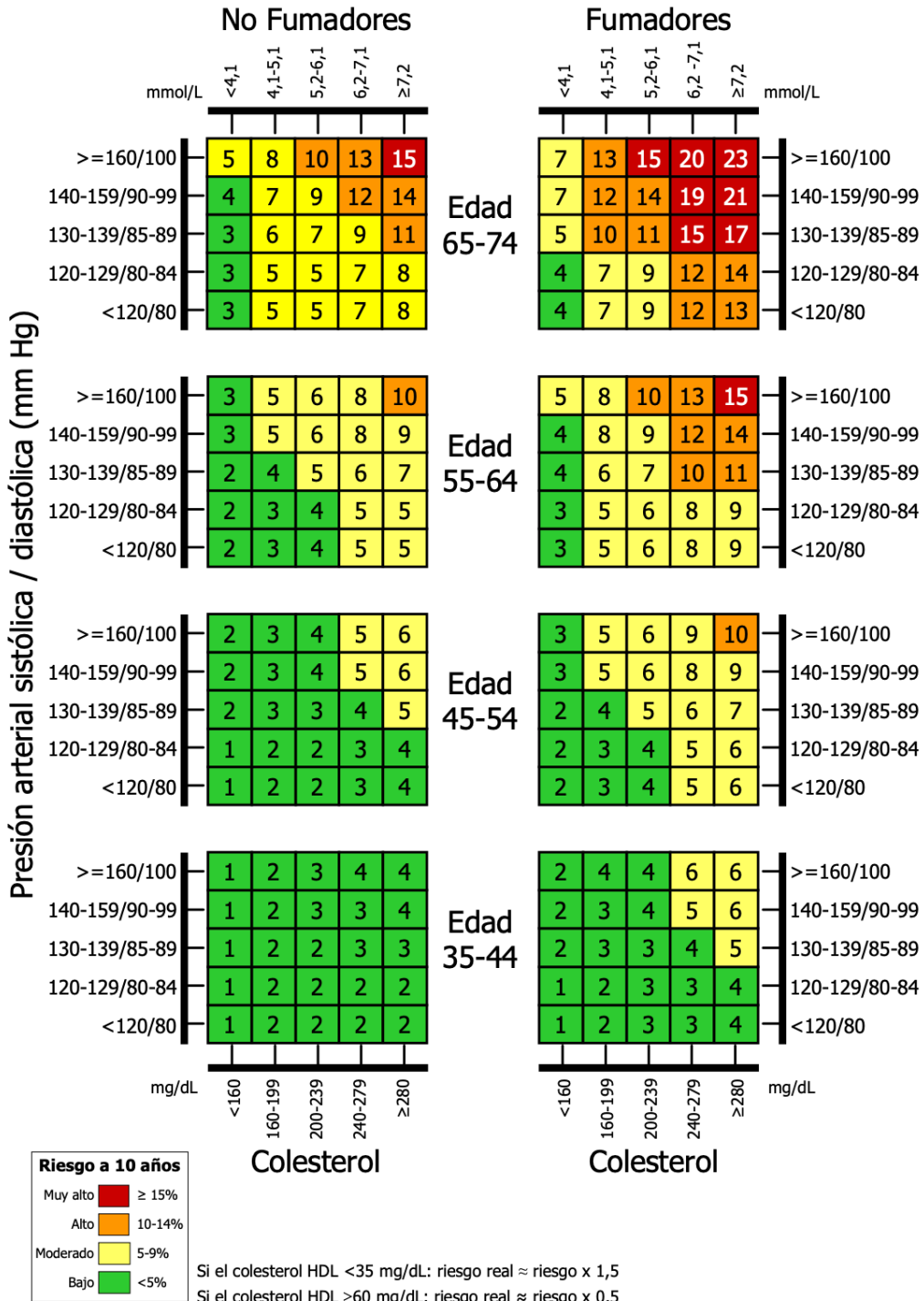
7.1. ANEXO 1: Tabla del sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) para la población española.



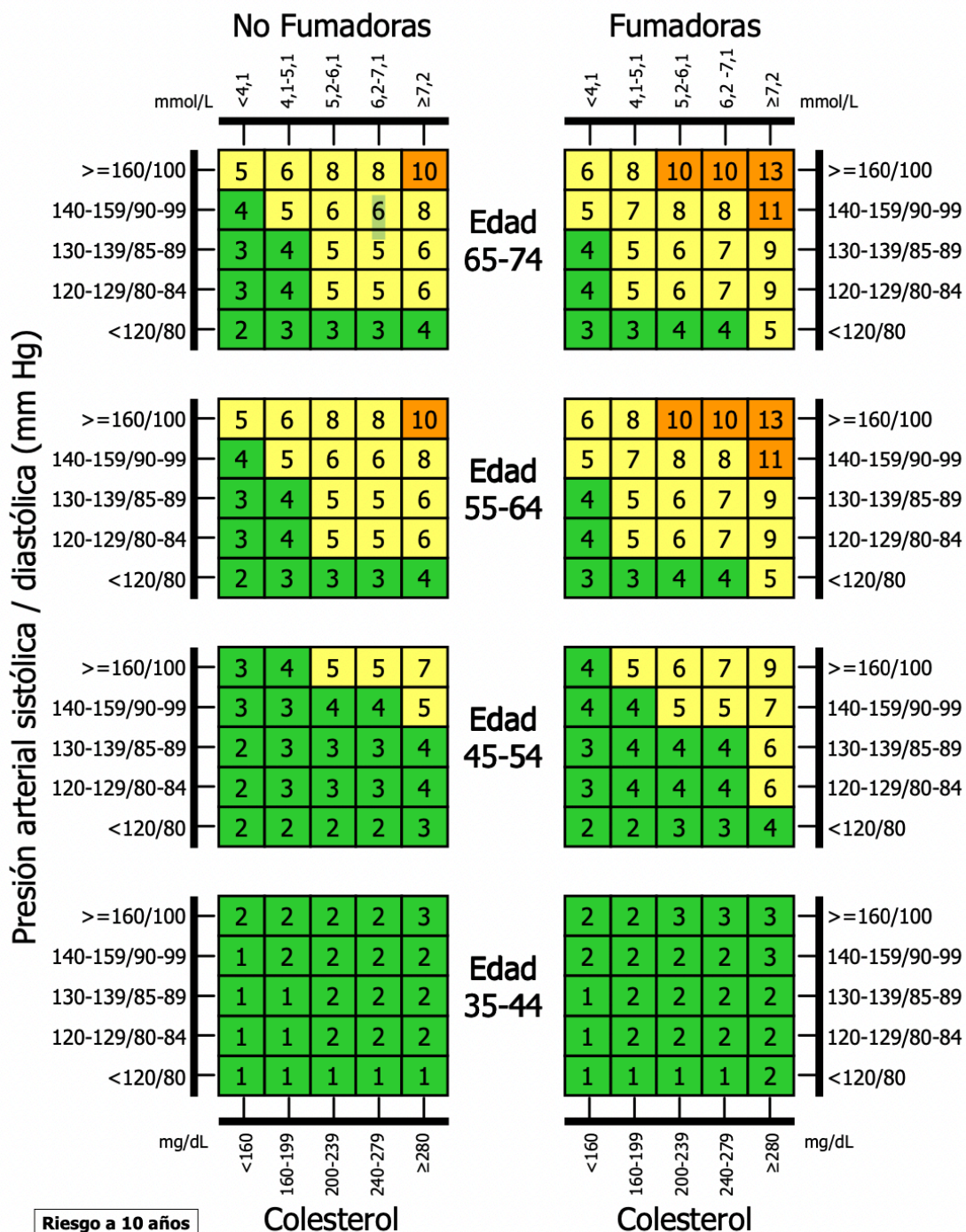
Datos obtenidos de la Sociedad Española de Cardiología

7.2. ANEXO 2: Tablas REGICOR

Hombres sin diabetes



Mujeres sin diabetes

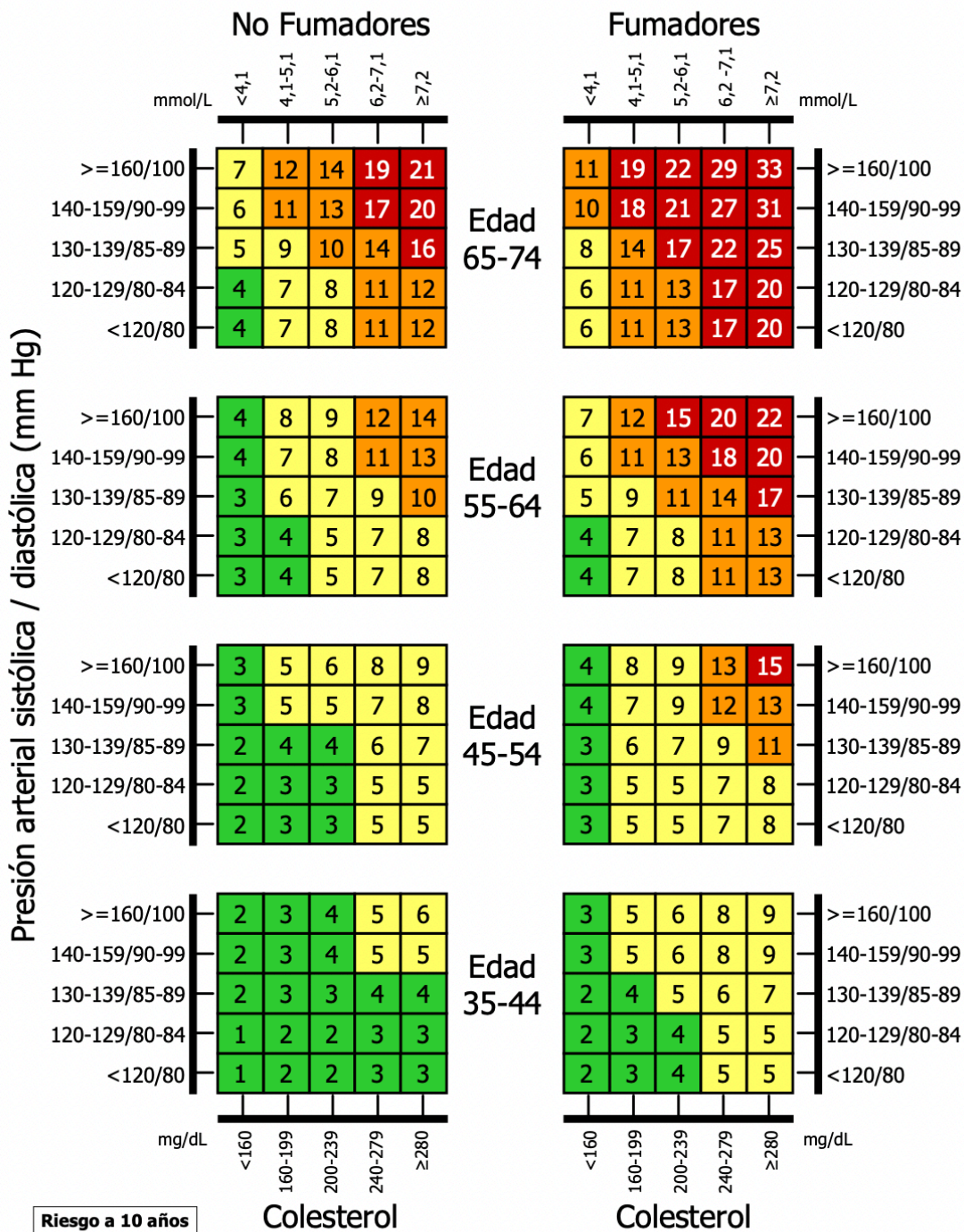


Riesgo a 10 años

- Muy alto ≥ 15%
- Alto 10-14%
- Moderado 5-9%
- Bajo <5%

Si el colesterol HDL <35 mg/dL: riesgo real ≈ riesgo x 1,5
 Si el colesterol HDL ≥60 mg/dL: riesgo real ≈ riesgo x 0,5

Hombres con diabetes



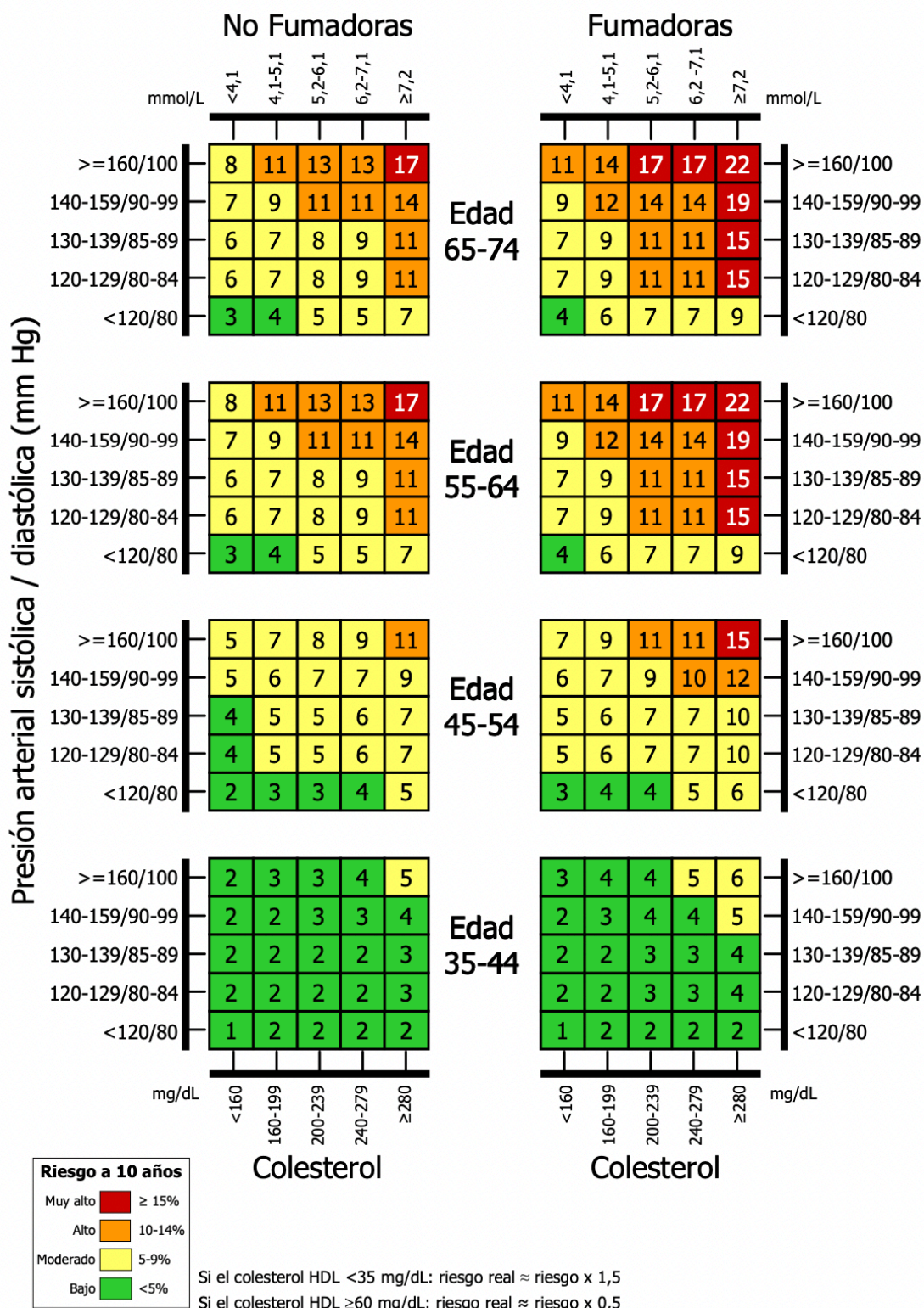
Riesgo a 10 años

Muy alto	≥ 15%
Alto	10-14%
Moderado	5-9%
Bajo	<5%

Si el colesterol HDL <35 mg/dL: riesgo real ≈ riesgo x 1,5
 Si el colesterol HDL ≥60 mg/dL: riesgo real ≈ riesgo x 0,5

ESDCC0175

Mujeres con diabetes



Adaptación de las tablas del artículo de Marrugat J et al, 2011.

