



**Universidad  
Zaragoza**

Trabajo Fin de  
Grado MEDICINA

# INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR SOBRE EL ESPESOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

Influence of cardiovascular risk factors on the  
retinal nerve fiber layer thickness

**Autor**

**Jorge Nuño Belloc**

**Directores**

**Elena García Martín**

**Vicente Polo Llorens**

**Curso 2016-2017**

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>2</b>
<b>2. ABREVIATURAS</b>	<b>4</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>3.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>	<b>5</b>
Hipertensión	5
Tabaquismo	6
Dislipemia	7
Diabetes Mellitus	7
<b>3.2. ECOGRAFÍA DOPPLER ARTERIAL Y ATEROESCLEROSIS</b>	<b>8</b>
<b>3.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PATOLOGÍA OCULAR</b>	<b>9</b>
<b>3.4. CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA</b>	<b>10</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>11</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b>	<b>12</b>
<b>6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>12</b>
<b>6.2. SUJETOS DEL ESTUDIO</b>	<b>12</b>
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	12
<b>6.3. PROTOCOLO EXPLORATORIO</b>	<b>13</b>
Protocolo de exploración oftalmológica	13
Protocolo de exploración cardiovascular	19
<b>6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>20</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>28</b>
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>30</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>31</b>

## 1. RESUMEN

**Objetivos:** Valorar la pérdida del espesor macular y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en pacientes con factores mayores de riesgo cardiovascular. Evaluar los efectos del tabaquismo en la mácula y en el espesor en la CFNR.

**Material y métodos:** Se incluyeron 303 ojos de 152 hombres sanos seleccionados del *Aragon Workers' Health Study* (AWHS). Se descartó patología ocular previa al estudio mediante una exploración oftalmológica completa, que incluyó una valoración de la agudeza visual (AV), de la presión intraocular (PIO), del polo anterior (PA) con lámpara de hendidura y del fondo de ojo (FO). Además, se analizó el espesor de la mácula y de la CFNR en todos los pacientes mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).

**Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la mácula ni de la CFNR entre los sujetos con factores de riesgo cardiovascular y los sujetos sin factores de riesgo. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los sujetos sin evidencia de ateromatosis en las ecografías arteriales y los sujetos con al menos una placa de ateroma en alguna ecografía arterial. Sin embargo, sí que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (t de Student,  $p \leq 0,05$ ) al analizar los efectos unilaterales en el ojo en función de la lateralidad de las placas de ateroma. En la exploración del ojo izquierdo se encontró una reducción significativa en el espesor macular central ( $266,49 \pm 19,18$  vs  $276,89 \pm 23,66$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,016$ ), en el cuadrante superior de la CFNR ( $116,21 \pm 15,23$  vs  $124,89 \pm 15,23$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,007$ ) y en el sector horario 11 ( $73,18 \pm 12,13$  vs  $79,07 \pm 10,72$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,020$ ) en aquellos sujetos con placas de ateroma en la carótida izquierda, comparados con los sujetos sin placas. Estos hallazgos fueron similares repitiendo el análisis para cualquier placa de ateroma de localización izquierda y para los territorios del lado derecho y el ojo derecho. También se observó un adelgazamiento significativo en los fumadores en el espesor macular central ( $263,82 \pm 21,09$   $\mu\text{m}$  vs  $269,78 \pm 23,16$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,034$ ), en el cuadrante nasal de la CFNR ( $69,77 \pm 12,16$  vs  $74,31 \pm 13,79$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,006$ ) y en los sectores 3 ( $84,98 \pm 17,77$  vs  $91,17 \pm 21,88$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,016$ ), y 5 en punto de la CFNR ( $66,38 \pm 13,62$  vs  $71,28 \pm 15,48$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0,009$ ).

**Conclusiones:** La presencia de factores de riesgo cardiovascular no altera el espesor de la mácula ni de la CFNR. El hallazgo de ateromatosis subclínica se correlaciona con una disminución del espesor macular y del cuadrante superior de la CFNR en el ojo homolateral. El hábito tabáquico disminuye el espesor macular central y del cuadrante nasal de la CFNR. Estos hallazgos apoyan todavía más el uso del análisis por OCT de la CFNR para predecir otras enfermedades que afectan a cuadrantes diferentes de la CFNR.

**Palabras clave:** Factores de riesgo cardiovascular, capa de fibras nerviosas de la retina, tomografía de coherencia óptica.

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the loss of macular and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in patients with major cardiovascular risk factors. To evaluate the effects of smoking on the macula and RNFL thickness.

**Material and methods:** 303 eyes of 152 healthy men selected from the *Aragon Workers' Health Study* (AWHS) were included. Previous ocular disease was rejected by performing a complete ophthalmic examination, which included an assessment of visual acuity (VA), intraocular pressure (IOP), anterior chamber with slit lamp and fundoscopy. In addition, the thickness of the macula and RNFL was analyzed in all patients by using an optical coherence tomography.

**Results:** There were no statistically significant differences in macular or RNFL thickness between subjects with cardiovascular risk factors and subjects without risk factors. There were no significant differences either between subjects without evidence of atheromatosis in arterial ultrasound and subjects with at least one atheroma plaque on some arterial ultrasound. However, statistically significant differences (Student's t test,  $p \leq 0.05$ ) were obtained by analyzing the unilateral effects on the eye depending on the laterality of the atheroma plaques. In the left eye examination, a significant reduction was found in subjects with atheroma plaques in the left carotid compared with subjects without plaques in the central macular thickness ( $266.49 \pm 19.18$  vs  $276.89 \pm 23.66 \mu\text{m}$ ;  $p=0.016$ ), in the RNFL superior quadrant ( $116.21 \pm 15.23$  vs  $124.89 \pm 15.23 \mu\text{m}$ ;  $p=0.007$ ), and in RNFL 11 o'clock sector ( $73.18 \pm 12.13$  vs  $79.07 \pm 10.72 \mu\text{m}$ ;  $p=0.020$ ). These findings were similar after repeating the analysis for any left-sided atheroma plaque and for the right side territories and the right eye. Significant thinning was also observed in smokers in the central macular thickness ( $263.82 \pm 21.09 \mu\text{m}$  vs  $269.78 \pm 23.16 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.034$ ) in the nasal quadrant of the RNFL ( $69.77 \pm 12.16$  vs  $74.31 \pm 13.79 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.006$ ) and in sectors 3 ( $84.98 \pm 17.77$  vs  $91.17 \pm 21.88 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.016$ ), and 5 of The RNFL ( $66.38 \pm 13.62$  vs  $71.28 \pm 15.48 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.009$ ).

**Conclusions:** The presence of cardiovascular risk factors does not affect the macular or RNFL thickness. The finding of subclinical atheroma plaques is related with a thickness decrease in the macula and upper quadrant of the RNFL in the homolateral eye. Smoking decreases the central macular and the RNFL nasal quadrant thickness. These findings further support the use of OCT analysis of RNFL to predict other diseases affecting different quadrants of CFNR.

**Key Words:** Cardiovascular risk factors, retinal nerve fiber layer, optical coherence tomography.

## 2. ABREVIATURAS

**OMS:** Organización mundial de la salud

**ENT:** Enfermedades no transmisibles

**DM:** Diabetes mellitus

**DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2

**HTA:** Hipertensión arterial

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad

**HDL:** Lipoproteínas de alta densidad

**CFNR:** Capa de fibras nerviosas de la retina

**OCT:** Tomografía de coherencia óptica

**FO:** Fondo de ojo

**PIO:** Presión intraocular

**SD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

**TD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio tiempo

**AVADs:** Años de vida ajustados por la discapacidad

**ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

**AWHS:** Aragon Workers' Health Study

**CEICA:** Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón

**CACS:** Calcificación de arteria coronaria

**HD:** High definition

## 3. INTRODUCCIÓN

### 3.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades crónicas, o enfermedades no transmisibles (ENT), causan la muerte de 40 millones de personas al año, lo que corresponde al 70% de las muertes que se producen en todo el mundo. Los principales tipos de ENT según la mortalidad que generan son las enfermedades cardiovasculares (17,5 millones de personas cada año), el cáncer (8,2 millones), las enfermedades respiratorias crónicas (4 millones) y la diabetes (1,5 millones) (1).

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad a nivel global. En 2012 murieron unas 17,5 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, lo cual representa el 30% de las defunciones globales. Se prevé que esta cifra siga en aumento, llegando a causar la muerte de casi 23,6 millones de personas anualmente de aquí a 2030, principalmente por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares (2).

Existen una serie de factores de riesgo que pueden favorecer las enfermedades cardiovasculares. La Federación Mundial del Corazón (*World Heart Federation*) divide estos factores de riesgo cardiovascular en dos grandes grupos: factores de riesgo modificables y no modificables (3).

Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad, etnia, sexo y los antecedentes familiares. La hipertensión arterial (HTA), el hábito tabáquico, la diabetes mellitus (DM), la inactividad física, una dieta poco saludable y unos niveles sanguíneos inadecuados de lípidos y colesterol, entre otros, constituyen los factores de riesgo modificables.

#### Hipertensión

De todos los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, la hipertensión es el factor de riesgo más importante, modificable e independiente (4). La HTA es una elevación persistente de la tensión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y de la tensión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg.

Según la OMS, en 2014, la prevalencia global de tensión arterial elevada en personas adultas se situó sobre el 22% (1). Aunque la media de la presión arterial sistólica haya disminuido sobre 1 mmHg por década desde 1980 hasta 2008, el número de personas con hipertensión descontrolada ha aumentado de 605 millones en 1980 a 978 millones en 2008, debido al crecimiento y envejecimiento de la población (5). En el mundo desarrollado unas 330 millones de personas tienen hipertensión, mientras que en el mundo en desarrollo las cifras ascienden hasta unas 640 millones de personas, casi el doble (6).

El aumento de la presión arterial es un “asesino silencioso” ya que cursa sin síntomas ni signos de alarma. Se le considera como una de las principales causas de muerte precoz y por ello es indispensable realizar mediciones periódicas para su control. La hipertensión tiene un impacto negativo en la función del corazón y los vasos sanguíneos. Es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad coronaria, causa sobre el 50% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos, e incrementa el riesgo de los hemorrágicos (6).

Respecto a los factores de comportamiento que contribuyen a la HTA: (7)

- Casi la mitad de la hipertensión puede ser atribuible al consumo de una dieta poco saludable (cerca de un 30% por una alta ingesta de sal, y un 20% por un bajo nivel de potasio a consecuencia de una menor ingesta de frutas y verduras).
- La inactividad física se relaciona con casi un 20% de la hipertensión.
- La obesidad se correlaciona con cerca del 30% de la hipertensión.
- La ingesta excesiva de alcohol se asocia con hipertensión.
- Evitar el tabaco beneficia especialmente a las personas con hipertensión

## Tabaquismo

Según la OMS, fumar es la segunda causa principal de enfermedad cardiovascular tras la hipertensión, llegando a causar un 10% de las enfermedades cardiovasculares (8). Casi una de cada tres muertes por enfermedad coronaria es atribuible al tabaquismo y a la exposición al humo del tabaco (9). Y el riesgo de padecer una enfermedad coronaria es 25% mayor para las mujeres fumadoras respecto a los hombres fumadores (10).

La mayor prevalencia de tabaquismo se estima en casi el 31% en la Región Europea de la OMS mientras que la menor acontece en la Región Africana de la OMS, siendo del 10%. Cerca de 6 millones de personas mueren cada año por consumir tabaco o estar expuesto al humo del mismo. Se estima que para 2030 las muertes relacionadas con el tabaco aumentarán hasta suponer la muerte de más de 8 millones de personas al año (8).

Ser fumador pasivo tampoco está exento de riesgos. Los no fumadores que están expuestos al humo del tabaco tienen entre un 25 y un 30% más de riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (11). Cada año, la exposición al humo del tabaco mata a 600.000 personas, de las cuales el 28% son niños. De todas las muertes en adultos, más del 80% son debidas a enfermedades cardiovasculares (12).

La introducción de una sólida legislación antitabaco disminuye el número de ingresos por síndromes coronarios agudos, sobre todo en no fumadores (13), y reduce la cantidad de infartos agudos de miocardio. Estos beneficios aumentan con el tiempo (14).

## Dislipemia

La dislipemia es la alteración de los niveles de lípidos en sangre, fundamentalmente colesterol y triglicéridos. La asociación americana del corazón identifica unos niveles de colesterol sin tratar < 170 mg/dL (para niños) y < 200 mg/dL (para adultos) como uno de los 7 componentes de la salud cardiovascular ideal (15).

La prevalencia colesterol total elevado, en 2008, era del 39% a nivel mundial y del 54% en la región europea de la OMS (16). En España la prevalencia de hipercolesterolemia en la población adulta se ha estimado entre un 34% y un 50% en estudios recientes, pero esta cifra aumenta todavía más en diabéticos (50 – 84%) y en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (64 – 74%), accidente cerebrovascular (40 – 70%) o enfermedad arterial periférica (60 – 80%), entre otras (17).

La importancia de esta alta prevalencia se debe a la asociación entre tener unos niveles altos de colesterol en sangre y las enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares. Un nivel elevado de colesterol superior a 190 mg/dL se estima que causa 2,6 millones de muertes al año (4,5% del total). A nivel global, una de cada tres enfermedades coronarias es debida a un alto nivel de colesterol en sangre (16).

El 29% de los años de vida ajustados por la discapacidad (AVADs) de enfermedades coronarias isquémicas pueden ser atribuibles a la hipercolesterolemia, siendo el segundo factor de riesgo fisiológico tras la hipertensión, a la que se le atribuyen el 53% (18).

El tratamiento de la hipercolesterolemia puede aportar grandes beneficios. El riesgo de sufrir un evento vascular mayor tras reducir 38,7 mg/dL (1 mmol/L) el nivel de colesterol con estatinas disminuye un 23%. El tratamiento con otros hipolipemiantes que producen una mayor expresión del receptor de LDL obtiene resultados similares (19).

## Diabetes Mellitus

La diabetes es una enfermedad crónica grave que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina (Diabetes Mellitus tipo 1) o cuando el organismo no puede utilizar de manera eficaz la insulina que produce (Diabetes Mellitus tipo 2).

La prevalencia global de diabetes mellitus en la población adulta ha aumentado considerablemente en los últimos 30 años, llegando casi a duplicarse, desde un 4,7% en 1980 (108 millones de personas) hasta un 8,5% en 2014 (422 millones de personas) (20).

En 2012 la mortalidad asociada con la hiperglucemia fue de 3,7 millones de defunciones. De los cuales 1,5 millones fueron causados directamente por la diabetes y los otros 2,2 millones

fueron atribuibles a otras patologías debidas a cifras elevadas de la glucemia, como las enfermedades cardiovasculares, nefropatía crónica y tuberculosis. El 43% de estos 3,7 millones de defunciones ocurrieron en personas menores de 70 años (20).

La diabetes mellitus se caracteriza generalmente por una esperanza de vida acortada. Los hombres y mujeres que padecen DM viven una media de 7,5 y 8,9 años menos, respectivamente, que aquellos que no padecen la enfermedad (9).

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) constituyen una población de riesgo cardiovascular muy elevado (2–3 veces superior al de la población general masculina y 2-6 veces mayor en las mujeres). De hecho, la principal causa de muerte entre la población diabética es la enfermedad cardiovascular, seguida por el cáncer (21). La presencia de factores de riesgo mayores en pacientes con DM2, como la HTA, la dislipemia, la obesidad o el sedentarismo contribuye a empeorar el pronóstico cardiovascular a largo plazo y su calidad de vida.

Realizar una estrategia conjunta de control de todos los factores de riesgo presentes en las personas con DM2 puede llegar a reducir casi en un 50% la presencia de complicaciones macro y microvasculares, así como la mortalidad (21).

### 3.2. ECOGRAFÍA DOPPLER ARTERIAL Y ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es una enfermedad crónica y progresiva que comienza a una edad temprana. Las lesiones ateroscleróticas son asintomáticas en sus fases iniciales, pero pueden presentarse inicialmente dando lugar a eventos cardiovasculares catastróficos como la ruptura de una placa de ateroma. Por lo tanto, es de gran importancia identificar a los sujetos con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular para poder modificar sus factores de riesgo de manera precoz. Además, el tratamiento de la aterosclerosis avanzada es menos efectivo que la inhibición de la progresión de la aterosclerosis (22).

Varios estudios han demostrado que la medición de aterosclerosis subclínica con la ecografía arterial o la valoración del calcio coronario ofrecen un importante beneficio para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular realizada con los factores de riesgo tradicionales (23,24,25). Otros, como el índice tobillo-brazo, no parece aportar mejorías sustanciales como para modificar el score de riesgo de Framingham para incluirlo (26).

De todos estos métodos, las mediciones por ecografía del grosor de las capas media e íntima de la arteria carótida y de placas carotídeas han sido ampliamente aplicadas para detectar lesiones arteriales precoces. Esta técnica posee numerosas ventajas para monitorizar la aterosclerosis: puede realizarse sin efectos adversos, tiene bajo coste, proporciona una mejor visualización de cambios ateroscleróticos que otras pruebas de imagen y obtiene resultados del grosor de las capas media e íntima de la carótida equiparables al examen microscópico (22).

El grosor de las capas media e íntima de la arteria carótida está asociado significativamente con el riesgo de infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, muerte por enfermedad coronaria o una combinación de estos eventos (25).

Aparte de valorar el grado de estenosis, la ecografía carotídea también sirve para valorar la presencia y características de placas carotídeas. Existe evidencia de que las placas activas e inestables en las arterias carótidas son más propensas a embolizar, independientemente del grado de estenosis carotídea. Las placas con características complejas, particularmente las más anecoicas, con neovascularización, ulceración y movimiento intraplaca se asocian a síntomas isquémicos (27).

La detección ecográfica de placas carotídeas y las mediciones del grosor de las capas media e íntima de la arteria carótida pueden ser útiles para redefinir la evaluación del riesgo cardiovascular en algunos pacientes asintomáticos (25).

La valoración de aterosclerosis en las arterias femorales no debe subestimarse, puesto que estas arterias presentan una mayor asociación con factores de riesgo que las arterias carótidas o las coronarias (estas últimas valoradas por la presencia de calcificación en una tomografía computarizada sin contraste). El cribado de placas femorales puede ser una interesante estrategia para mejorar las escalas de riesgo cardiovascular y predecir la enfermedad coronaria (28).

### 3.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PATOLOGÍA OCULAR

La hipertensión da lugar a una serie de cambios microvasculares retinianos denominados retinopatía hipertensiva, que incluyen un estrechamiento arteriolar retiniano generalizado y focal, hemorragias retinianas, aneurismas y en casos graves, edema macular y del disco óptico. Además, la hipertensión es uno de los factores de riesgo mayores para el desarrollo y el progreso de la retinopatía diabética. Otras enfermedades retinianas como las oclusiones vasculares arteriales y venosas, embolias arteriales retinianas, macroaneurismas, neuropatía óptica isquémica y degeneración macular asociada a la edad también pueden estar relacionadas con la hipertensión (29).

Las características de los vasos retinianos pueden utilizarse para predecir el riesgo de desarrollar hipertensión. El estrechamiento arteriolar y el ensanchamiento venular se asocian independientemente con un aumento del riesgo de hipertensión, mortalidad a largo plazo, accidente cerebrovascular isquémico en ambos sexos y enfermedad coronaria en mujeres (30,31). El ensanchamiento de las vénulas retinianas aumenta moderadamente el riesgo de diabetes independientemente del estrechamiento arteriolar (32).

Las oclusiones de la vena central de la retina se asocian a una edad elevada y antecedentes familiares de accidentes cerebrovasculares y las oclusiones de las ramas venosas retinianas a la hipertensión arterial y fibrilación auricular (33). Las oclusiones agudas de la arterial central de la retina y de las ramas arteriales retinianas son principalmente de causa embólica y sus factores de riesgo son similares a los de la isquemia cerebral aguda (34).

El tabaco produce una disminución en la capa de fibras nerviosas de la retina, reduciendo el grosor promedio y el de los cuadrantes inferior y superior (35). La degeneración macular asociada a la edad tiene una fuerte relación con el tabaquismo, llegando casi a triplicar la incidencia de esta enfermedad en fumadores activos (36). La degeneración macular tardía, en mujeres, también se relaciona con una mayor presión arterial sistólica, la inactividad física, el sobrepeso y la obesidad (37).

Fumar también puede aumentar el grosor de las vénulas retinianas, superando en importancia a la presión arterial, el aumento en el conteo de glóbulos blancos, el índice de masa corporal y los niveles de colesterol LDL como el mejor determinante del calibre venular retiniano (38).

En las naciones industrializadas, la retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes mellitus, y la causa más común de ceguera en la población trabajadora. Las principales razones de pérdida de visión en pacientes con DM son el edema macular y la retinopatía diabética proliferativa. La incidencia y la progresión de estas complicaciones puede reducirse considerablemente con un adecuado control de la glucemia y de la tensión arterial (39). La retinopatía diabética está asociada a su vez a otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión o la dislipidemia, y la obesidad se asocia con la retinopatía diabética que amenaza a la visión (40). La asociación entre la obesidad y la retinopatía diabética que amenaza a la visión podría explicarse por el hecho de que el grosor y volumen macular parecen estar asociados con los niveles elevados de colesterol LDL en sangre (41).

### 3.4. CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

Son muchos los estudios que han analizado la habilidad de la tomografía de coherencia óptica (OCT) para detectar anomalías en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y cambios en la mácula de pacientes con diversas enfermedades degenerativas, como una visión de “la ventana del cerebro” (42,43). Estos cambios morfológicos objetivos en la retina y en las estructuras de la CFNR pueden ser utilizados para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la neurodegeneración axonal, y cada enfermedad neurodegenerativa parece mostrar patrones de atrofia distintivos en el cerebro y en la CFNR (44,45,46).

Los cambios isquémicos crónicos microvasculares en el cerebro a menudo conducen a deterioro cognitivo y a otros déficits neurológicos. Estos signos de isquemia son detectados en escáneres cerebrales, especialmente por resonancia magnética. La imagen revela pequeñas áreas en el cerebro donde los vasos sanguíneos se han roto o coagulado, llevando a unas áreas extremadamente pequeñas de ictus y neurodegeneración. Los déficits cognitivos y la neurodegeneración pueden estar asociados con una alteración de la transducción sináptica. Un muy alto porcentaje de adultos mayores podrían sufrir cambios microvasculares crónicos, y los defectos de la CFNR podrían ser los signos más precoces de neurodegeneración debida a eventos isquémicos, incluso antes de que el paciente se vuelva sintomático o de que el daño cerebral pueda ser detectado por los métodos de neuroimagen clásicos (42,43,44).

En este estudio evaluamos sujetos sanos sin historia previa de enfermedades oculares o cardiovasculares seleccionados del *Aragon Workers' Health Study (AWHS)*, un estudio de cohortes transversal diseñado para identificar factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis clínica y preclínica (47). Evaluamos los factores de riesgo cardiovascular de la muestra, las placas de ateroma subclínicas mediante ecografías, y registros analíticos específicos para investigar si estos sujetos con mayor riesgo cardiovascular o con placas de ateroma subclínicas tenían una reducción significativa en las medidas de mácula y CFNR determinadas por OCT.

## 4. HIPÓTESIS

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos producen neurodegeneración progresiva por isquemia microvascular en la retina detectable mediante tomografía de coherencia óptica.

## 5. OBJETIVOS

- I. Evaluar la pérdida de espesor de la mácula y de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes con factores mayores de riesgo cardiovascular clásicos.
- II. Analizar las diferencias en el espesor de la mácula y de la capa de fibras nerviosas de la retina entre pacientes sin placas de ateroma y pacientes con al menos una placa de ateroma detectada mediante ecografía.
- III. Observar los efectos unilaterales en la mácula y en la capa de fibras nerviosas de la retina en función de la lateralidad de las placas de ateroma.
- IV. Valorar la estructura macular y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con y sin riesgo cardiovascular según los criterios de Framingham.

- V. Comparar el cambio en el espesor de la mácula y de la capa de fibras nerviosas de la retina entre pacientes fumadores y pacientes no fumadores.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio transversal realizado en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, en el que se llevó a cabo una exploración completa de la función visual en sujetos sanos.

### 6.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

Se evaluaron 303 ojos de 152 hombres sanos sin patología ocular previa. Todos los procedimientos realizados se ajustaron a los principios de la declaración de Helsinki y el protocolo experimental fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA). Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado, imprescindible para participar en el estudio, en el que se detallaban las características del estudio y las pruebas incluidas en el protocolo exploratorio.

Se hizo una estimación del número necesario de sujetos a incluir, en base a estudios previos realizados por el mismo grupo de investigación y se determinó que se requería un mínimo de 100 sujetos. Se incluyó un mayor número de sujetos con el objetivo de aumentar la potencia estadística.

#### Criterios de inclusión

- Sujetos sanos.
- Mayores de 40 años.
- Firman el consentimiento informado.

#### Criterios de exclusión

- Agudeza visual menor a 0,1 en la escala de Snellen.
- Presión Intraocular > 20 mmHg.
- Antecedentes de patologías sistémicas y de neuritis óptica.
- Errores refractivos mayores a 5 dioptrías de refracción de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo.

### 6.3. PROTOCOLO EXPLORATORIO

El estudio se llevó a cabo en dos visitas: La primera en la unidad de función visual del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, y la segunda en el servicio de cardiología.

#### Protocolo de exploración oftalmológica

Para descartar que los pacientes no tenían alteraciones oculares se les realizó una exploración oftalmológica con medición de la agudeza visual (AV) y de la presión intraocular (PIO), exploración del polo anterior (PA) con lámpara de hendidura, y del fondo de ojo (FO).

Además, se midieron los espesores de la CFNR y de la mácula con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica Cirrus High Definition (HD).

#### **Agudeza Visual (AV):**

La agudeza visual representa la capacidad de resolución del ojo, se define como el mínimo detalle que éste es capaz de discernir desde una cierta distancia. Se explora a través de optotipos con alto contraste y con un buen nivel de iluminación. En este estudio se valoró con el optotipo de Snellen.

El optotipo de Snellen es el más utilizado, consta de una gráfica con filas de letras de tamaño decreciente. Se explora de manera binocular y monocular, con el sujeto sentado a una distancia de 6 metros. Se considera una agudeza visual normal (1,00 = 100%) si el sujeto es capaz de distinguir las letras de la fila 8 (20/20). Se excluyeron aquellos sujetos cuya agudeza visual era menor a 0,1 en la escala de Snellen (incapaces de distinguir la fila 1: 20/200).

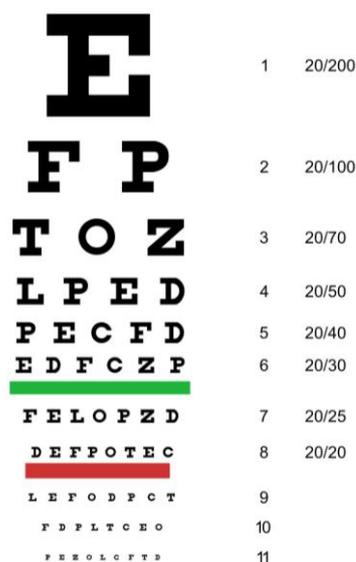


Figura 1: Optotipo de Snellen

### ***Presión Intraocular (PIO):***

El globo ocular necesita mantener una presión superior a la atmosférica para mantener una estabilidad anatómica necesaria para poder realizar sus funciones ópticas. La mayor parte de las estructuras oculares tienen un volumen constante (el cuerpo vítreo, el cristalino, etc.). El único contenido ocular que a priori es más susceptible de alterar esta PIO es el humor acuoso, un fluido en constante renovación cuya función es mantener la PIO y nutrir y oxigenar aquellas estructuras del globo ocular que carecen de aporte sanguíneo, como el cristalino y la córnea.

Los valores de presión intraocular pueden verse alterados por cuestiones demográficas, hábitos o enfermedades oftalmológicas. Sin embargo, el trastorno que más se asocia a elevaciones de la PIO es el glaucoma, una enfermedad capaz de dañar el disco óptico, disminuyendo el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina, objeto principal de este estudio.

Para medir la PIO se utilizan unos aparatos denominados tonómetros, que la calculan de manera indirecta según la fuerza necesaria para deformar el globo ocular desde el exterior. Esta fuerza será mayor cuanto más elevada esté la PIO. En este estudio utilizamos el tonómetro de aplanamiento de Goldman, es el que más se utiliza actualmente y determina la presión necesaria para aplanar la córnea. Consideramos como criterio de exclusión a cualquier sujeto con una PIO superior a 20 mmHg.

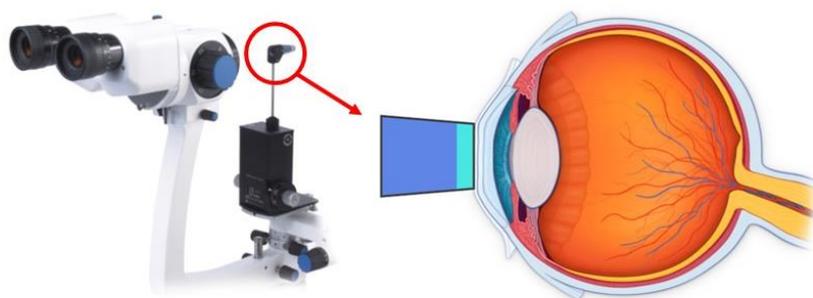


Figura 2: Tonómetro de Goldman

### ***Fondo de Ojo (FO):***

La exploración del FO es una prueba sencilla que aporta información de las estructuras de la parte posterior interna del globo ocular, permitiendo así el diagnóstico y seguimiento de diversas patologías oftalmológicas.

Para visualizar el FO se utilizan distintos instrumentos dotados de una fuente de luz que se proyecta a través de la pupila y atraviesa las diversas estructuras transparentes del interior del globo ocular hasta llegar a la retina. En este estudio se realizó mediante oftalmoscopia directa, con el objetivo de descartar fundamentalmente alteraciones retinianas o del nervio óptico.

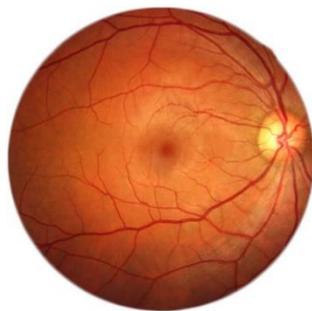


Figura 3: Fondo de Ojo derecho normal

### **Tomografía óptica de coherencia de dominio espectral (SD-OCT):**

La tomografía de coherencia óptica es una técnica diagnóstica en la que se obtienen imágenes (tomografías) en forma de cortes transversales que permiten diferenciar las estructuras histológicas retinianas y subretinianas. Esto se consigue mediante la interferometría, una técnica similar a la ecografía pero que utiliza un haz luminoso en lugar de ultrasonidos.

El tomógrafo emite pulsos cortos de luz hacia un espejo en el que se dividen en dos direcciones: un primer haz de luz que se proyecta hacia un espejo de referencia y un segundo haz de luz, de medida, que se dirige directamente al ojo.

Cuando este segundo haz de luz llega a los diferentes tejidos, sufre tres fenómenos: una parte se absorbe y se transforma en calor, otra parte persiste y se transmite hacia planos más profundos y una tercera parte se dispersa y cambia de dirección de manera aleatoria. La porción de luz que es dispersada en la dirección opuesta a la que es emitida se conoce como luz reflejada o retrodispersión, y es captada por el interferómetro del tomógrafo de coherencia óptica. Cada estructura tisular tiene unas propiedades de retrodispersión particulares en función de su reflectividad (48). El interferómetro compara la luz reflejada por el espejo de referencia con la retrodispersión obtenida del haz de medida, que llega con un retardo denominado interferencia y que permite obtener la tomografía.

Las tomografías se representan en una escala de pseudocolores del negro al blanco en función de la magnitud de la reflectividad tisular. La alta reflectividad se representa mediante los colores blanco – rojo y es propia de los tejidos que bloquean total o parcialmente el paso de la luz como el epitelio pigmentario, la CFNR, o zonas de fibrosis, sangre, exudados lipídicos, etc. La baja reflectividad se representa mediante colores negro – azul y es característica de los tejidos que escasamente bloquean la transmisión de la luz, como el humor vítreo, la capa de fotorreceptores o zonas de edema, cavidades quísticas, etc. Los colores verde – amarillo representan las zonas de media reflectividad.

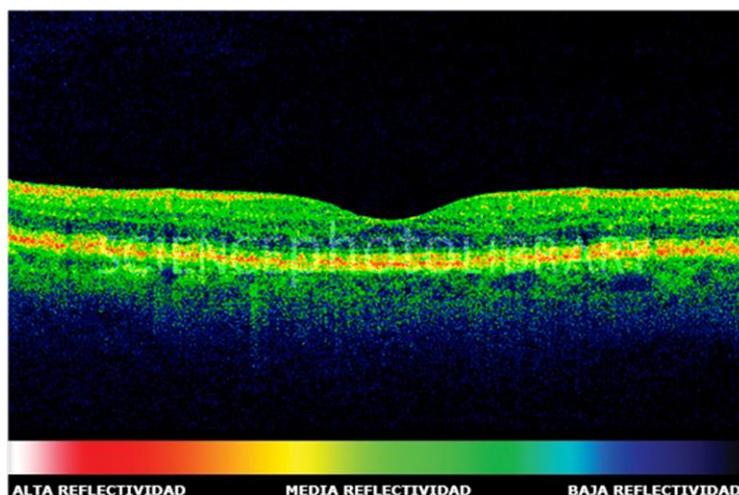


Figura 4: Escala de pseudocolores en OCT normal

Actualmente existen dos sistemas de obtención de tomografías mediante OCT, el sistema convencional, de dominio tiempo (TD-OCT) y el sistema de dominio espectral (SD-OCT), más moderno y con una mayor calidad.

La SD-OCT obtiene tomografías a mayor velocidad, realizando de 18.000 a 40.000 escáneres axiales por segundo frente a los 400 de la TD-OCT, y también alcanza una mayor resolución, de 5 – 7 micras en el eje axial y 10 – 14 micras en el transversal, frente a las 10 micras axiales y 20 micras transversales de la TD-OCT.

Para este estudio se realizó un análisis estructural de la retina usando SD-OCT con el Cirrus High Definition (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA), que llega a realizar 27.000 escáneres por segundo con una resolución de 5 micras en el eje axial y 10 micras en el eje transversal. Se incluyeron dos protocolos de análisis retiniano:

- **El protocolo OCT Cirrus cubo macular 512 x 128**

Proporciona una medición de volumen macular y valores de espesor retiniano para las nueve áreas maculares descritas en el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Estas nueve áreas surgen de dividir la mácula con tres círculos concéntricos, un círculo central con 1 mm de radio que representa el área de la fovea, y otros dos círculos que forman dos anillos, interno y externo, con 3 y 6 mm de radio respectivamente, y que se dividen en cuatro cuadrantes cada uno: superior, nasal, inferior y temporal.

El anillo interno comprende las áreas 2, 3, 4 y 5 que son interna superior, interna nasal, interna inferior e interna temporal; y el anillo externo las 6, 7, 8 y 9, que son externa superior, externa nasal, externa inferior y externa temporal.

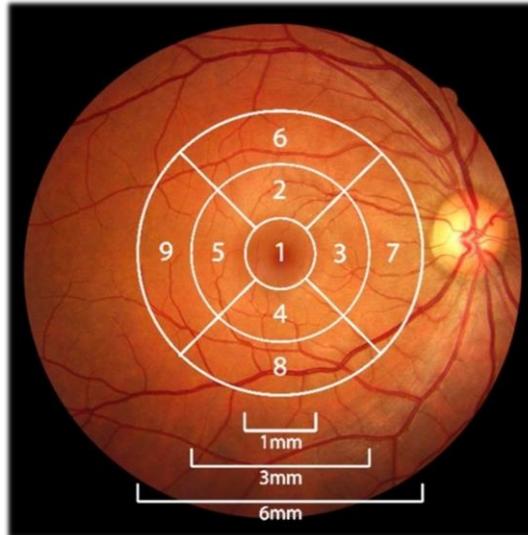


Figura 5: Protocolo Mácula ojo derecho

- **El protocolo de disco óptico Cirrus OCT 200x200**

Genera imágenes cúbicas con 200 escáneres lineales permitiendo el análisis de la CFNR de un área de  $6 \text{ mm}^3$  alrededor del nervio óptico. Para cada serie de escáneres de mediciones de CFNR evaluamos el espesor promedio, el espesor por cuadrantes (superior, inferior, temporal y nasal) y el espesor por sectores horarios (1 – 12).

El espesor promedio, o espesor medio global, de la CFNR representa el valor promediado de la CFNR en los  $360^\circ$  de la retina peripapilar.

El espesor medio por cuadrantes retinianos establece el espesor de los cuadrantes superior, inferior, temporal y nasal de la CFNR. La OCT genera sus barridos (scanners) en la posición de las 9 horas (temporal para el ojo derecho, nasal para el izquierdo) y sigue el sentido de las agujas del reloj hasta completar los  $360^\circ$ . El punto de inicio del barrido tomográfico se considera como grado 0 y se toma de referencia para denominar al resto de localizaciones de la retina peripapilar.

El cuadrante superior y el cuadrante inferior abarcan la misma extensión en grados en ambos ojos, sin embargo, el cuadrante temporal y el nasal difieren, intercambiando su posición.

CUADRANTE	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
SUPERIOR	$46^\circ$ - $135^\circ$	$46^\circ$ - $135^\circ$
NASAL	$136^\circ$ - $225^\circ$	$316^\circ$ - $45^\circ$
INFERIOR	$226^\circ$ - $315^\circ$	$226^\circ$ - $315^\circ$
TEMPORAL	$316^\circ$ - $45^\circ$	$136^\circ$ - $225^\circ$

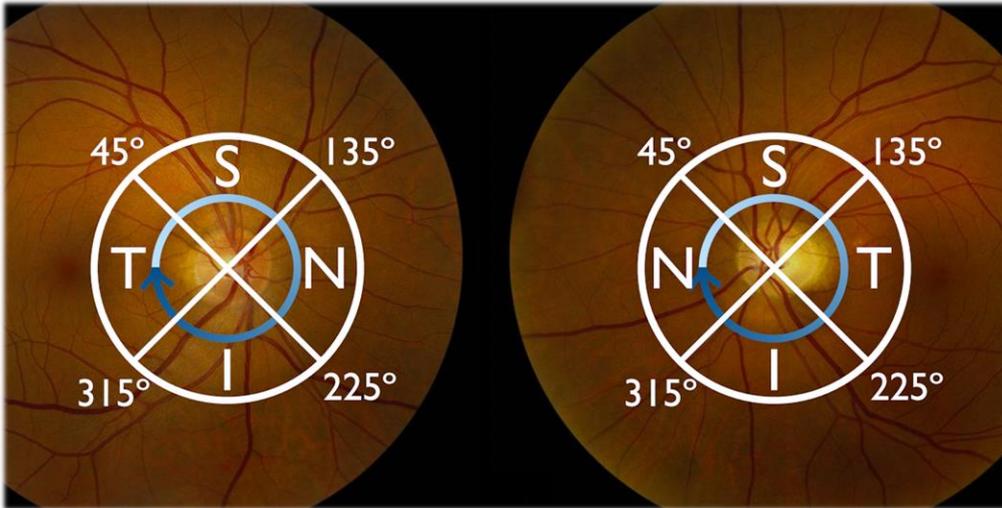


Figura 6: división en cuadrantes de la CFNR.  
En azul la dirección y el sentido del barrido tomográfico.

El espesor medio por sectores horarios divide a la región peripapilar en 12 sectores. En el ojo derecho los sectores horarios se disponen en el sentido de las agujas del reloj mientras que en el izquierdo lo hacen en el sentido contrario. Los sectores H12 (superior) y H6 (inferior) coinciden para ambos ojos, el resto de sectores difieren.

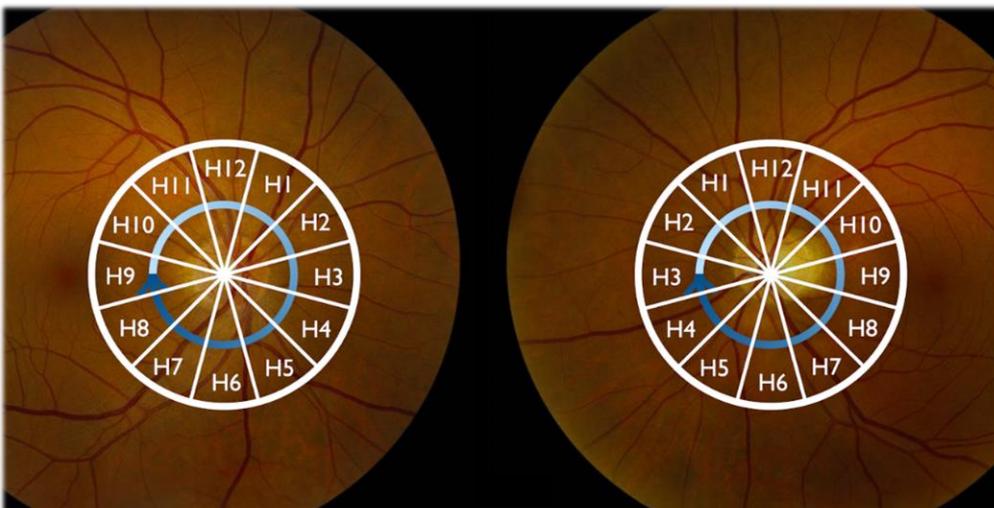


Figura 7: división en sectores horarios de la CFNR.  
En azul la dirección y el sentido del barrido tomográfico.

## ANÁLISIS PROMEDIO DE LA CFNR

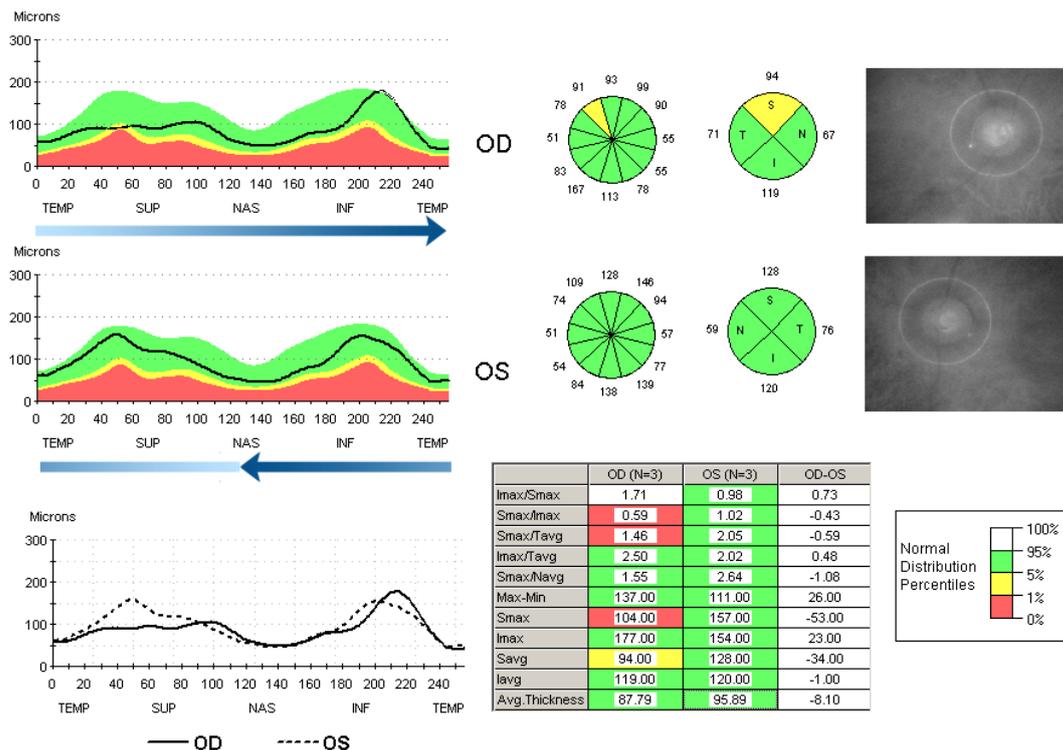


Figura 8: Representación del Protocolo de análisis del espesor de la CFNR promedio. En la parte izquierda se muestra gráficamente el espesor de la CFNR de cada ojo, que pueden compararse en la representación inferior. La flecha azul representa la dirección y el sentido del barrido tomográfico, comparando con las figuras previas. En la mitad derecha aparecen los espesores de la CFNR por sectores horarios y por cuadrantes. A la derecha se representa la imagen de FO con la localización del barrido tomográfico en la región peripapilar.

### Protocolo de exploración cardiovascular

La exploración cardiovascular para todos los sujetos inscritos en el estudio incluyó la cuantificación de los principales factores clásicos de riesgo cardiovascular, y la determinación de la presencia de aterosclerosis subclínica.

Los principales **factores de riesgo** clásicos e independientes de enfermedad cardiovascular que se registraron fueron:

- Tabaquismo
- Diabetes mellitus
- Tensión arterial elevada
- Dislipidemia

Para este estudio consideramos los siguientes valores:

**Tensión arterial elevada:** tensión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, tensión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, o uso de medicación antihipertensiva.

**Dislipidemia:** colesterol total  $\geq 240$  mg, lipoproteínas de baja densidad (LDL)  $\geq 160$  mg/dl, lipoproteínas de alta densidad (HDL)  $< 40$  mg/dl, o medicación hipolipemiente.

**Diabetes:** glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl o tratamiento con medicación hipoglucemiente.

Para evaluar la **ateroesclerosis subclínica** se evaluaron tres territorios: las arterias carótidas, las arterias femorales y las arterias coronarias.

La aterosclerosis subclínica se definió por la presencia de placas en ambas carótidas y ambas arterias femorales determinadas usando el sistema de ultrasonidos Philips IU22 (Philips Healthcare, Bothell, WA).

Placa se definió como una estructura focal sobresaliendo  $\geq 0,5$  mm hacia el lumen o alcanzando un grosor  $\geq 50\%$  de la íntima circundante. La inspección del territorio de la carótida incluyó la porción terminal (10 mm) de la carótida común, el bulbo, y la porción inicial (10 mm) de las arterias carótidas interna y externa. Este método se había publicado previamente (28).

La presencia de calcio coronario se evaluó siguiendo el método Agatston, y fue considerado como positivo cualquier valor de calcio  $\geq 1$  valor de calcificación de arteria coronaria (CACs) (25). El método Agatston et al. (49) usó tomografía computarizada ultra-rápida para medir valores totales de calcio basados en números, áreas, y valores extremos de unidades Hounsfield de tomografía computarizada de las lesiones calcificadas detectadas.

#### 6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis de datos fueron realizados usando el software SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Para evaluar la distribución de la muestra se utilizó el test Kolmogorov-Smirnov. Para datos cuantitativos que siguen una distribución paramétrica, las diferencias entre los grupos de evaluación fueron comparadas usando el test T de Student. Para comparar datos cualitativos se utilizó el test de chi cuadrado.

Las correlaciones entre grupos de estudio se definieron usando el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0.05.

## 7. RESULTADOS

En este estudio se registraron 303 ojos de 152 hombres sanos con una media de edad de  $51,27 \pm 3,71$  años (rango: 42 – 58 años).

En el primer análisis dividimos la muestra en dos grupos para evaluar la presencia de cualquiera de los factores mayores clásicos de riesgo cardiovascular (fumar cigarrillos, hipertensión arterial, diabetes mellitus, y nivel de colesterol elevado en sangre): 40 sujetos (26,3%) no tenían ningún factor mayor clásico de riesgo cardiovascular y 112 sujetos (72,7%) tenían al menos un factor. La edad media del grupo sin factores de riesgo era  $50,78 \pm 3,47$  años y la del grupo con factores de riesgo era  $51,47 \pm 3,78$  años. La PIO media fue  $14,21 \pm 2,43$  mmHg para el grupo sin factores de riesgo y  $14,12 \pm 2,54$  mmHg para el grupo con factores de riesgo. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto a la edad ( $p=0,154$ ), sexo ( $p=0,999$ ), o valores de PIO ( $p=0,691$ ). Los valores medios y la comparación de la descripción de riesgo cardiovascular (peso, altura, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, niveles de glucosa en sangre, niveles totales de colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, hematocrito, hemoglobina, leucocitos y plaquetas) y las medidas de OCT para los grupos con y sin factores clásicos de riesgo se muestran en la Tabla 1. La OCT reveló una ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos respecto a las medidas de CFNR o el análisis de la estructura macular.

**Tabla 1:** Media, desviación estándar (DE), y comparación de parámetros cardiovasculares y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de los valores de espesor macular obtenidos con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica Cirrus de alta definición medidos en sujetos sin factores principales clásicos de riesgo cardiovascular y sujetos con al menos un factor mayor clásico de riesgo cardiovascular. Las diferencias significativas están marcadas en negrita. Abreviaturas: LDL (lipoproteína de baja densidad), HDL (lipoproteína de alta densidad). Los valores de significación marcados con asterisco indican que siguen mostrando diferencia significativa después de aplicación la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

	SUJETOS SIN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (n=40)		SUJETOS CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (n=112)		SIGNIFICANCIA ( P )
	Media	DE	Media	DE	
	<b>Parámetros Cardiovasculares</b>				
Peso	80,40	10,09	84,14	11,10	<b>0,008*</b>
Altura	171,53	6,78	171,79	6,49	0,759
Índice Masa Corporal	27,27	2,57	28,51	3,34	<b>0,003*</b>
Presión Arterial Sistólica	121,53	11,41	125,65	13,96	<b>0,018</b>
Presión Arterial Diastólica	81,40	7,36	83,57	9,08	0,054
Frecuencia	67,27	11,09	69,99	12,25	0,81
Nivel de Glucosa	95,31	8,64	100,79	19,46	<b>0,015</b>
Colesterol total	209,52	21,87	225,72	38,40	<b>&lt;0,001*</b>
Colesterol HDL	55,72	14,33	51,22	10,47	<b>0,003*</b>
Colesterol LDL	131,48	20,23	140,59	34,74	<b>0,027</b>
Triglicéridos	111,46	48,80	169,72	106,66	<b>&lt;0,001*</b>
Hematocrito (%)	44,62	2,90	46,10	2,92	<b>&lt;0,001*</b>
Hemoglobina	15,23	1,03	15,54	0,93	<b>0,015</b>
Leucocitos	6,34	1,43	7,38	1,88	<b>&lt;0,001*</b>
Plaquetas	243,52	38,30	242,09	61,27	0,845
<b>Espesor CFNR</b>					
Promedio	93,23	9,65	94,62	10,31	0,293
Superior	114,53	15,43	118,78	19,32	0,076
Nasal	74,75	11,49	72,23	14,09	0,140
Inferior	121,89	17,91	123,19	14,39	0,518
Temporal	62,19	9,53	64,45	10,68	0,094
Sector 1	118,73	23,06	123,12	29,29	0,225
Sector 2	104,10	17,92	109,10	27,39	0,128
Sector 3	91,26	16,90	88,43	22,14	0,297
Sector 4	60,64	11,13	59,31	11,76	0,377
Sector 5	72,32	14,39	68,87	15,28	0,079
Sector 6	103,62	23,44	103,63	22,73	0,996
Sector 7	138,57	25,22	139,31	24,38	0,816
Sector 8	123,40	22,11	127,00	20,26	0,183
Sector 9	60,06	10,51	65,06	14,58	<b>0,005*</b>
Sector 10	51,77	10,30	52,82	11,25	0,462
Sector 11	74,57	12,85	75,50	12,40	0,569
Sector 12	116,59	22,98	119,38	24,38	0,372
<b>Espesor macular</b>					
Fóvea	270,99	23,98	266,57	22,13	0,135
Interno superior	334,19	23,19	331,18	16,30	0,211
Interno nasal	337,48	24,36	334,21	17,84	0,207
Interno inferior	332,62	17,25	329,71	16,33	0,180
Interno temporal	321,31	16,90	318,27	15,61	0,145
Externo superior	287,84	15,91	284,96	13,85	0,127
Externo nasal	306,75	18,44	304,61	17,16	0,348
Externo inferior	277,40	16,15	276,19	13,43	0,518
Externo temporal	272,09	14,86	270,37	12,12	0,312

En el segundo análisis, dividimos a toda la población en dos grupos para evaluar la presencia de placas de ateroma en las ecografías de la arteria carótida. El grupo 1 comprendió a los sujetos

sin evidencia de ateroma en la ecografía (97 sujetos, 63,8% del total de sujetos de la muestra), y el grupo 2 comprendió a los sujetos con al menos una placa (55 sujetos, 36,2% de la muestra), independientemente del grosor y del número de placas encontradas. La edad media y la PIO para el grupo 1 eran  $50,40 \pm 3,54$  años y  $14,21 \pm 2,43$  mmHg, respectivamente, y para el grupo 2,  $51,28 \pm 3,72$  años y  $14,23 \pm 2,39$  mmHg, respectivamente. Los dos grupos no fueron significativamente diferentes respecto a la edad ( $p=0,092$ ) o a la PIO ( $p=0,542$ ). Los valores medios de OCT para estos dos grupos y el nivel de significancia basado en la comparación con el test t de Student se muestran en la Tabla 2. Los dos grupos no diferían significativamente con respecto a las medidas de CFNR o al análisis de la estructura macular.

**Tabla 2:** Media, desviación estándar (DE), y comparación de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y valores de espesor macular obtenidos con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica Cirrus de alta definición entre el grupo sin placas de ateroma y el grupo con al menos una placa de ateroma.

Mediciones de OCT	SIN PLACAS DE ATEROMA EN ECOGRAFÍA (N=97)		AL MENOS UNA PLACA DE ATEROMA EN ECOGRAFÍA (n=55)		SIGNIFICANCIA ( P )
	Media	DE	Media	DE	
Promedio	94,23	9,60	94,27	10,51	0,973
Superior	116,78	14,86	118,20	20,47	0,513
Nasal	72,81	12,21	72,97	14,27	0,918
Inferior	123,48	16,15	122,41	14,91	0,559
Temporal	64,04	10,93	63,70	10,06	0,782
Sector 1	120,48	22,59	122,91	30,77	0,458
Sector 2	105,68	18,39	109,13	28,91	0,247
Sector 3	89,62	17,15	88,91	23,05	0,773
Sector 4	59,28	11,42	59,93	11,72	0,633
Sector 5	69,60	14,39	69,93	15,59	0,854
Sector 6	104,21	21,79	103,24	23,63	0,721
Sector 7	140,16	26,56	138,42	23,20	0,549
Sector 8	126,83	22,84	125,49	19,37	0,584
Sector 9	64,00	13,54	63,52	13,95	0,770
Sector 10	52,28	10,70	52,71	11,21	0,739
Sector 11	75,75	13,97	74,91	11,46	0,570
Sector 12	121,23	25,45	116,91	22,91	0,126
Fóvea	268,46	21,80	267,31	23,33	0,670
Interno superior	332,75	20,30	331,49	17,11	0,563
Interno nasal	334,97	21,01	335,20	19,07	0,922
Interno inferior	331,71	16,02	329,69	16,99	0,305
Interno temporal	320,12	15,26	318,41	16,45	0,367
Externo superior	287,05	14,18	284,86	14,64	0,201
Externo nasal	306,11	17,36	304,57	17,63	0,459
Externo inferior	277,48	14,13	275,88	14,27	0,342
Externo temporal	272,18	13,14	269,91	12,72	0,139

El tercer análisis evaluó los efectos unilaterales en el ojo en función de la lateralidad de las placas de ateroma. Comparamos la estructura retiniana y de la CFNR en los ojos derechos de los sujetos con y sin signos de placas de ateroma en la carótida derecha. El mismo análisis se realizó para el territorio de la carótida izquierda y el ojo izquierdo. En los sujetos con signos de placas de ateroma en la carótida derecha, encontramos una reducción significativa en el cuadrante superior de la CFNR ( $115,17 \pm 15,20 \mu\text{m}$ ) comparado con los sujetos sin placas de ateroma en la carótida derecha ( $123,41 \pm 33,10 \mu\text{m}$ ;  $p=0,044$ ), y también en el sector de las 2 en punto de la CFNR ( $101,11 \pm 20,35 \mu\text{m}$  vs  $114,56 \pm 43,81 \mu\text{m}$ ;  $p=0,014$ ). En la exploración del ojo izquierdo, se encontró una reducción significativa en los sujetos con placas de ateroma en la carótida izquierda, comparados con los sujetos sin placas, en el espesor macular central ( $266,49 \pm 19,18$  vs  $276,89 \pm 23,66 \mu\text{m}$ ;  $p=0,016$ ), en el cuadrante superior de la CFNR ( $116,21 \pm 15,23$  vs  $124,89 \pm 15,23 \mu\text{m}$ ;  $p=0,007$ ), y en el sector de las 11 en punto ( $73,18 \pm 12,13$  vs  $79,07 \pm 10,72 \mu\text{m}$ ;  $p=0,020$ ). El sector de las 11 en punto de la CFNR se localiza en el polo superior del disco óptico. Repetimos el análisis usando cualquier placa de ateroma de localización izquierda (arterias carótida y femoral) para el ojo izquierdo, e igualmente para los territorios del lado derecho y el ojo derecho. Los resultados fueron similares a lo encontrado con respecto al análisis de las arterias carótidas de manera individual.

En el cuarto análisis, dividimos la muestra según el riesgo cardiovascular calculado de acuerdo a los criterios de Framingham, creando el grupo 1 (con 114 sujetos sin riesgo cardiovascular, el 75% de la muestra) y el grupo 2 (con 38 sujetos con algún grado de riesgo cardiovascular, el 25% de la muestra). La edad media y la PIO fueron  $52,61 \pm 3,80$  años y  $14,32 \pm 2,54$  mmHg, respectivamente, para los sujetos que no cumplían los criterios de Framingham, y  $53,22 \pm 3,58$  años y  $14,12 \pm 2,38$  mmHg, respectivamente, para los sujetos que sí cumplían los criterios cardiovasculares de Framingham. La edad y la PIO no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos ( $p=0,109$  y  $0,222$ , respectivamente). Los valores medios de OCT para estos dos grupos y las diferencias entre los grupos basadas en el test t de Student se muestran en la Tabla 3. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos respecto a los valores de la CFNR o el análisis estructural de la mácula.

**Tabla 3:** Media, desviación estándar (DE), y comparación de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y valores de espesor macular obtenidos con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica Cirrus de alta definición en el grupo con y sin riesgo cardiovascular según los criterios Framingham.

Mediciones de OCT	FRAMINGHAM SIN RIESGO CARDIOVASCULAR (n=114)		FRAMINGHAM CON RIESGO CARDIOVASCULAR (n=38)		SIGNIFICANCIA ( P )
	Media	DE	Media	DE	
Promedio	93,92	10,01	94,31	10,23	0,776
Superior	117,00	15,20	117,79	19,43	0,749
Nasal	71,35	12,24	73,38	13,81	0,257
Inferior	124,17	15,40	122,33	15,41	0,370
Temporal	63,21	11,46	64,00	10,06	0,572
Sector 1	121,47	22,72	122,06	29,29	0,873
Sector 2	105,59	22,16	108,52	26,21	0,385
Sector 3	87,31	17,70	89,85	21,79	0,361
Sector 4	59,08	10,89	59,80	11,78	0,642
Sector 5	67,52	13,88	70,47	15,41	0,142
Sector 6	105,19	22,67	102,97	22,81	0,465
Sector 7	139,60	23,44	138,92	25,06	0,835
Sector 8	127,59	21,73	125,51	20,50	0,454
Sector 9	63,49	14,59	63,75	13,50	0,888
Sector 10	51,83	11,94	52,73	10,71	0,539
Sector 11	74,47	12,68	75,46	12,50	0,553
Sector 12	118,15	25,73	118,59	23,55	0,890
Fóvea	267,84	18,55	267,89	23,92	0,988
Interno superior	332,25	14,71	331,86	19,56	0,872
Interno nasal	335,60	16,54	334,95	20,87	0,807
Interno inferior	331,08	15,29	330,31	17,06	0,729
Interno temporal	320,52	14,38	318,53	16,52	0,352
Externo superior	285,08	14,12	285,91	14,63	0,667
Externo nasal	304,08	16,85	305,55	17,77	0,530
Externo inferior	277,25	14,32	276,24	14,21	0,596
Externo temporal	271,13	13,19	270,72	12,85	0,810

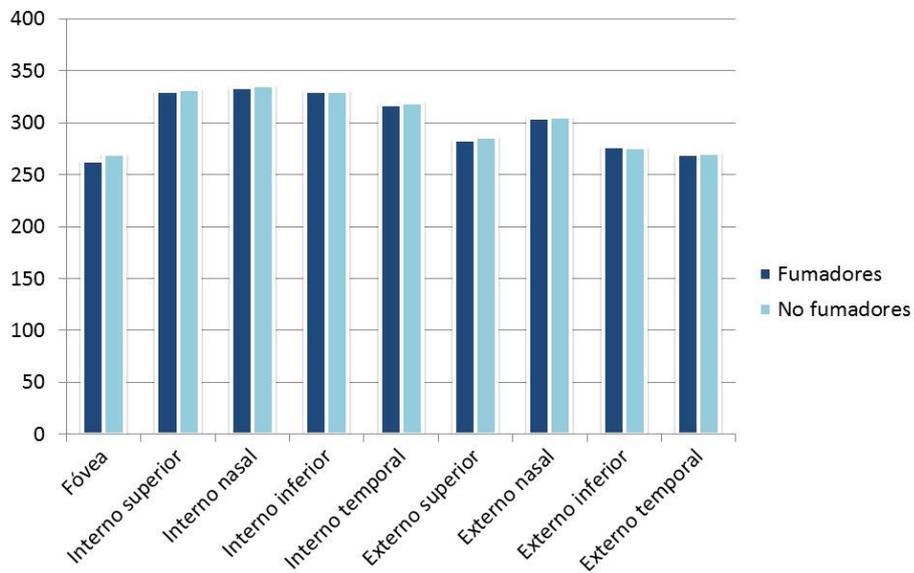
En el quinto análisis dividimos a la muestra en 92 sujetos no fumadores y 47 fumadores. Excluimos 13 sujetos cuyo hábito tabáquico era desconocido o no quisieron contestar a esa pregunta. La edad media de los no fumadores era  $51,35 \pm 3,81$  años y la de los fumadores  $51,11 \pm 3,48$  años ( $p=0,596$ ). Los valores medios de PIO para los no fumadores fueron  $14,31 \pm 2,45$  mmHg y para los fumadores,  $14,16 \pm 2,55$  mmHg ( $p=0,709$ ). La Figura 9 y la Tabla 4 muestran los valores de medidas de OCT para los grupos de fumadores y no fumadores. El espesor macular central resultó ser significativamente más delgado en los fumadores, aunque la significación no superó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ( $263,82 \pm 21,09 \mu\text{m}$  vs  $269,78 \pm 23,16 \mu\text{m}$ ;  $p=0,034$ ). También se detectó una reducción significativa en los fumadores en el cuadrante nasal de la CFNR ( $69,77 \pm 12,16$  vs  $74,31 \pm 13,79 \mu\text{m}$ ;  $p=0,006$ ), en el sector de las 3 en punto de la CFNR ( $84,98 \pm 17,77$  vs  $91,17 \pm 21,88 \mu\text{m}$ ;  $p=0,016$ ), y en el sector de las 5 en punto de la CFNR ( $66,38 \pm 13,62$  vs  $71,28 \pm 15,48 \mu\text{m}$ ;  $p=0,009$ ).

**Tabla 4:** Media, desviación estándar (DE), y comparación de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y valores de espesor macular obtenidos con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica Cirrus de alta definición entre los grupos de fumadores y no fumadores. Los valores de significación marcados con asterisco indican que siguen mostrando diferencia significativa después de aplicación la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

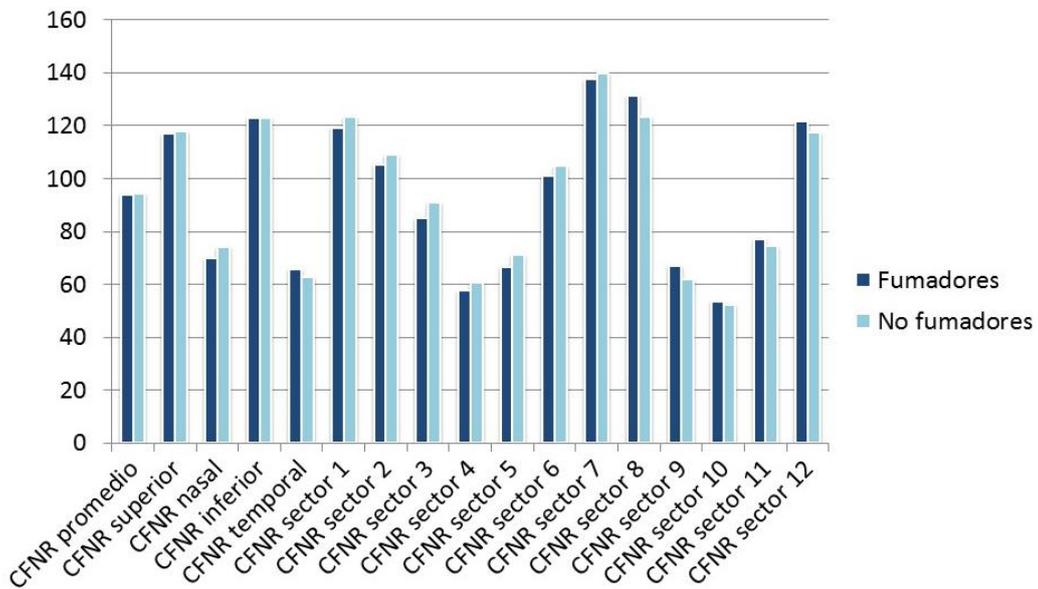
Mediciones de OCT	NO FUMADORES (n=92)		FUMADORES (n=47)		SIGNIFICANCIA ( P )
	Media	DE	Media	DE	
Promedio	94,36	10,224	93,87	10,06	0,698
Superior	117,8	19,718	117,14	15,431	0,772
Nasal	74,31	13,789	69,77	12,160	<b>0,006*</b>
Inferior	122,71	15,579	122,97	15,091	0,892
Temporal	62,86	10,025	65,84	10,997	<b>0,021</b>
Sector 1	123,13	29,586	119,27	23,253	0,264
Sector 2	108,94	26,707	105,29	21,713	0,246
Sector 3	91,17	21,886	84,98	17,767	<b>0,016</b>
Sector 4	60,48	11,817	57,75	10,781	0,056
Sector 5	71,28	15,488	66,38	13,619	<b>0,009*</b>
Sector 6	104,7	22,913	100,97	22,315	0,187
Sector 7	139,78	23,592	137,59	26,808	0,475
Sector 8	123,53	20,577	131,44	20,330	0,102
Sector 9	62,11	13,217	67,12	14,331	0,103
Sector 10	52,09	11,063	53,41	10,920	0,334
Sector 11	74,37	12,078	77,03	13,348	0,087
Sector 12	117,5	23,617	121,58	24,864	0,130
Fóvea	269,78	23,16	263,82	21,086	<b>0,034</b>
Interno superior	332,66	19,414	330,45	16,146	0,336
Interno nasal	335,73	20,591	333,80	18,168	0,434
Interno inferior	330,46	16,861	330,60	16,147	0,946
Interno temporal	319,63	15,970	317,76	16,095	0,348
Externo superior	286,52	14,417	283,96	14,559	0,155
Externo nasal	305,51	18,193	304,47	16,080	0,634
Externo inferior	276,08	14,270	277,38	14,155	0,465
Externo temporal	271,12	12,951	270,21	12,889	0,575

**Figura 9: Gráfico de barras de las mediciones de tomografía de coherencia óptica.**

A: Representación en gráfico de barras de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).



B: Representación en gráfico de barras de los valores de espesor macular obtenidos con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica Cirrus de alta definición en fumadores y no fumadores.



## 8. DISCUSIÓN

Como la CFNR comprende los primeros axones de la vía óptica y no tiene mielina, puede ser considerada como un modelo anatómico único que puede revelar información sobre los procesos fisiopatológicos de enfermedades neurodegenerativas. De hecho, estudios previos de OCT han enfatizado sobre el papel de la vía óptica como una estructura ideal para explorar neurodegeneración y han demostrado el potencial del método para monitorizar longitudinalmente cambios estructurales en trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, Alzheimer, enfermedad de Párkinson, y algunas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia (50). La resolución espacial de los escáneres de OCT es comparable a la de los cortes histológicos (51).

La disminución del espesor de la CFNR puede reflejar la muerte de las células ganglionares-neuronales de la retina. En el análisis sectorial de la CFNR, se ha observado una reducción más profunda en el espesor del cuadrante temporal comparado con los otros tres cuadrantes en enfermedades neurodegenerativas (52,53,54). También se reduce el espesor temporal de la CFNR en pacientes con algunos trastornos mitocondriales, incluyendo la neuropatía óptica hereditaria de Leber y otras alteraciones neurológicas. Esta reducción predominantemente temporal del espesor de la CFNR parece ser consistente en la literatura neuro-oftalmológica, destacando su utilidad como biomarcador de neurodegeneración. No obstante, el glaucoma lleva a una mayor disminución en el espesor del cuadrante inferior de la CFNR (55), y los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño presentan un adelgazamiento del cuadrante nasal de la CFNR y un engrosamiento coroideo (este cambio podría estar causado por la fisiopatología del proceso neurodegenerativo en el síndrome de apnea obstructiva del sueño) (56). Por lo tanto, cada patología podría llevar a una huella diferente de deterioro en el nervio óptico (57).

El deterioro cognitivo y la degeneración neurológica están directamente relacionados con cambios isquémicos microvasculares crónicos en el cerebro, que a menudo se relacionan con factores de riesgo cardiovascular, como niveles elevados de colesterol en sangre (58). Muchas enfermedades se caracterizan por una disminución del volumen de colesterol en el cerebro. El colesterol es importante para la transmisión sináptica, y hay una relación entre los defectos en el metabolismo del colesterol y los trastornos neurodegenerativos (59,60).

En este estudio, evaluamos las implicaciones y las posibles contribuciones de los factores de riesgo cardiovascular clásicos con las alteraciones subclínicas de la CFNR. La relación cuantitativa entre los factores cardiovasculares y el riesgo de eventos cardiovasculares se cuantificó mediante el Estudio del Corazón de Framingham y otros estudios (61). Estos estudios demostraron que los factores de riesgo mayores son sumatorios en poder predictivo. Por lo tanto, el riesgo total de una persona puede ser estimado sumando el riesgo proporcionado por cada uno de los factores de riesgo mayores. La *“American Heart Association”* y el *“American*

*College of Cardiology*” publicaron recomendaciones comunes para intervenciones médicas en pacientes con riesgo cardiovascular y otras formas de enfermedad aterosclerótica (62). Existe un potencial similar para la reducción de riesgo en pacientes sin riesgo cardiovascular establecido (intervención primaria). El estatus de riesgo de personas sin riesgo cardiovascular varía enormemente.

No se detectó ninguna diferencia significativa en los resultados de OCT cuando se compararon sujetos sanos y sujetos con algunos factores de riesgo, y por lo tanto, las alteraciones subclínicas en la estructura retiniana medidas con OCT en pacientes con factores mayores de riesgo cardiovascular no deberían ser atribuidas a isquemia crónica, y podrían indicar la necesidad de buscar una etiología diferente, como enfermedades neurodegenerativas o glaucoma, entidades para las que las anomalías retinianas medidas por OCT han sido ampliamente descritas.

Los efectos de fumar cigarrillos en las mediciones de la CFNR fueron analizados y se observó una tendencia significativa al adelgazamiento del cuadrante nasal de la CFNR comparado con los no fumadores. En consecuencia, postulamos que el tabaco afecta a los vasos sanguíneos en las estructuras retinianas profundas y que el adelgazamiento precoz del área nasal de la cabeza del nervio óptico en los escáneres de OCT podría sugerir un deterioro diferente al degenerativo.

Nuestros resultados revelaron una reducción significativa en el cuadrante superior de la CFNR en el ojo derecho de sujetos con placas de ateroma en el territorio de la arteria carótida derecha. El mismo adelgazamiento se observó en el polo superior del disco óptico izquierdo en sujetos con algún grado de estenosis de la arteria carótida izquierda. La hipoperfusión sanguínea ocular se asocia a muchos trastornos oftalmológicos, como el glaucoma neovascular, el síndrome de isquemia ocular y oclusiones vasculares (63). Los defectos en las células ganglionares de la retina se describen en pacientes con ictus e hipoxia cerebral, aunque la atrofia óptica y los defectos en la CFNR pueden no ser detectados en el fondo de ojo, y estos defectos se detectan más claramente con la OCT que los defectos circumpapilares de la CFNR. La degeneración retrógrada transneuronal ha sido demostrada (64,65). Como la arteria oftálmica es una rama de la carótida interna, y por ello es responsable de la vascularización de las estructuras principales en el ojo, la isquemia microvascular y la estenosis carotídea puede conducir a una hipoperfusión coroidea, una atenuación de los vasos coroideos y alteraciones en la integridad de la CFNR, como se miden en la OCT (66).

El problema de las comparaciones múltiples es el aumento de la probabilidad de obtener falsos positivos y cometer un error de tipo I. Para evitar este problema aplicamos la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, disminuyendo el valor límite de la significación a valores todavía más inferiores a  $p \leq 0,05$ .

Bajo nuestro conocimiento, este es el primer estudio en demostrar una relación directa entre estenosis subclínicas de arterias carótidas y sus ramas medidas por ecografías supra aórticas, y el análisis estructural de la retina medido por OCT. Estos hallazgos sugieren que el screening general con OCT en casos de sospecha de estenosis podría ser valioso para apoyar el diagnóstico o la detección precoz de atrofia subclínica en la CFNR. Esta reducción en la CFNR parece ser selectiva para el cuadrante superior, un hecho remarcable dado que las alteraciones de la CFNR descritas en otros trastornos neurológicos parecen ser encontradas preferentemente en el cuadrante temporal.

En este estudio evaluamos placas ateromatosas en las carótidas, o engrosamiento de la íntima, pero no se detectó estenosis significativa en ningún sujeto. Una explicación posible es que la aterosclerosis incipiente y subclínica en la carótida puede extenderse distalmente a las arteriolas y capilares, incluyendo el área del ojo. Otra explicación posible es que los cambios estructurales de la aterosclerosis en este estado tan precoz también afectan a otras estructuras metabólicas o moleculares, como las áreas neuroretinianas.

Una limitación de este estudio es que sólo se incluyeron hombres. Las mujeres se excluyeron del reclutamiento en un intento de evitar un sesgo de selección debido a que los hombres están más frecuentemente afectados por alteraciones cardiovasculares. Otra posible limitación es el tamaño de la muestra, porque una muestra más amplia permitiría establecer diferentes subgrupos para evaluar independientemente cada factor de riesgo (únicamente fumadores, sin diabetes, dislipemia, etc.). Se requiere una investigación más exhaustiva para aclarar el efecto del sexo y para evaluar una muestra más grande.

## 9. CONCLUSIONES

- I. La presencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular no produce una mayor pérdida en el espesor de la mácula ni de la CFNR valorado por OCT.
- II. Los sujetos con evidencia de al menos una placa de ateroma en las ecografías de arteria carótida no presentan un adelgazamiento mayor de la mácula ni de la CFNR respecto a los sujetos sin evidencia de ateromatosis carotídea.
- III. Existe una mayor pérdida en el espesor macular y en el espesor del cuadrante superior de la CFNR en los sujetos con aterosclerosis subclínica homolateral al ojo afecto demostrada por ecografía.
- IV. No existen diferencias en los espesores de la mácula y de la CFNR en sujetos con riesgo cardiovascular y los sujetos sin riesgo cardiovascular según los criterios de Framingham.
- V. El tabaquismo produce un adelgazamiento en el cuadrante nasal de la CFNR.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. World Health Organization, Geneva; 2014.
2. World Health Organization [Sede Web]. About cardiovascular diseases. [acceso 9 de mayo de 2017]. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/).
3. World Heart Federation [Sede Web]. Cardiovascular disease risk factors. [acceso 10 de mayo de 2017]. <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/>.
4. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113:600-609.
5. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5·4 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):568-577.
6. World Heart Federation [Sede Web]. Hypertension. [acceso 10 de mayo de 2017]. <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/hypertension/>.
7. Committee on Public Health Priorities to Reduce and Control Hypertension in the U.S. Population, Institute of Medicine of the National Academies. A Population-Based Policy and Systems Change Approach to Prevent and Control Hypertension. Washington, DC, USA, National Academies Press; 2010.
8. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Federation; 2011.
9. Mozaffarian D, Benjamin ER, Go AS et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation.* 2016;133(4):447-454.
10. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet.* 2011;378(9799):1297-1305.
11. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
12. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet.* 2011;377(9760):139-146.

13. Pell JP, Haw S, Cobbe S et al. Smoke-free Legislation and Hospitalizations for Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2008;359(5):482-491.
14. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in Acute Myocardial Infarction After Smoke-Free Laws and Individual Risk Attributable to Secondhand Smoke. *Circulation.* 2009;120(14):1373-1379.
15. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. *Circulation.* 2010;121(4):586-613.
16. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. World Health Organization, Geneva; 2011.
17. de la Sierra A, Pintó X, Guíjarro C et al. Prevalence, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients: Evidences from a Systematic Literature Review in Spain. *Adv Ther.* 2015;32(10):944-961.
18. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-2260.
19. Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. *JAMA.* 2016;316(12):1289.
20. World Health Organization. Global Report On Diabetes. World Health Organization; 2016.
21. Nadal JF, Gutiérrez PC. ¿Es necesario el tratamiento integral de la diabetes mellitus tipo 2 y los factores de riesgo cardiovascular? *Med Clin (Barc).* 2013;141:7-13.
22. Lee CJ, Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors. *Yonsei Med J.* 2014;55(3):551.
23. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011;365:213–221.
24. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW et al. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA.* 2010;303(16):1610.
25. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93-111.
26. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ et al. Ankle–brachial index and cardiovascular risk prediction: An analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):160-167.

27. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G et al. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40(3-4):165-174.
28. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHs study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1263-1274.
29. Bhargava M, Ikram MK, Wong Ty. How does hypertension affect your eyes? *J Hum Hypertens.* 2012;26(2):71-83.
30. Ding J, Wai KL, McGeechan K et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(2):207-215.
31. Seidemann SB, Claggett B, Bravo PE et al. Retinal Vessel Calibers in Predicting Long-Term Cardiovascular Outcomes Clinical Perspective. *Circulation.* 2016;134(18):1328-1338.
32. Sabanayagam C, Lye WK, Klein R et al. Retinal microvascular calibre and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis. *Diabetologia.* 2015;58(11):2476-2485.
33. Ponto KA, Elbaz H, Peto T et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1254-1263.
34. Dattilo M, Biousse V, Newman NJ. Update on the Management of Central Retinal Artery Occlusion. *Neurol Clin.* 2017;35(1):83-100.
35. Dervişoğulları MS, Totan Y, Tenlik A et al. Effect of smoking on retina nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer complex. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;34(4):282-285.
36. Neuner B, Komm A, Wellmann J, et al. Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration—Results from the Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Addict Behav.* 2009;34(11):938-947.
37. Erke M, Bertelsen G, Peto T et al. Cardiovascular risk factors associated with age-related macular degeneration: the Tromsø Study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(7):662-669.
38. Serre K, Sasongko MB. Modifiable Lifestyle and Environmental Risk Factors Affecting the Retinal Microcirculation. *Microcirculation.* 2011;19(1):29-36.
39. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(3):489-99.
40. Raum P, Lamparter J, Ponto KA et al. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127188.

41. Sasaki M, Kawashima M, Kawasaki R et al. Association of Serum Lipids With Macular Thickness and Volume in Type 2 Diabetes Without Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1749.
42. Garcia-Martin E, Pueyo V, Almarcegui C et al. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1577-1582.
43. Garcia-Martin E, Pablo LE, Herrero R et al. Diagnostic ability of a linear discriminant function for Spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis patients. *Ophthalmology*. 2012;119:1705-1711.
44. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA et al. Retinal thickness measured by optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15:574-584.
45. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP et al. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:3043-3051.
46. Garcia-Martin E, Satue M, Otin S et al. Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease. *Retina*. 2014;34:971-980.
47. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F et al. Aragon workers' health study--design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:45.
48. Menezo Rozalén JL, España Gregori E. Técnicas exploratorias en Oftalmología Barcelona: ESPAXS; 2006.
49. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-832.
50. Jones-Odeh E, Hammond CJ. How strong is the relationship between glaucoma, the retinal nerve fibre layer, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis? *Eye (Lond)*. 2015;29(10):1270-1284.
51. Garcia-Martin E, Pablo LE, Gazulla J et al. Retinal segmentation as noninvasive technique to demonstrate hyperplasia in ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):7137-7142.
52. Salobrar-Garcia E, Hoyas I, Leal M et al. Analysis of retinal peripapillary segmentation in early Alzheimer's disease patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:636548.
53. Kersten HM, Danesh-Meyer HV, Kilfoyle DH et al. Optical coherence tomography findings in Huntington's disease: a potential biomarker of disease progression. *J Neurol*. 2015;262:2457-2465.
54. Ewering C, Haşal N, Alten F et al. Temporal retinal nerve fibre layer thinning in cluster headache patients detected by optical coherence tomography. *Cephalalgia*. 2015;35:946-958.

55. Hwang YH, Kim YY. Application of the ISNT rule to neuroretinal rim thickness determined using Cirrus HD optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2015;24:503-507.
56. Ozge G, Dogan D, Koylu MT et al. Retina nerve fiber layer and choroidal thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome. *Postgrad Med*. 2016;128:317-322.
57. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1-9.
58. Kalesnykas G, Tuulos T, Uusitalo H et al. Neurodegeneration and cellular stress in the retina and optic nerve in rat cerebral ischemia and hypoperfusion models. *Neuroscience*. 2008;155:937-947.
59. Petrov AM, Kasimov MR, Zefirov AL. Brain cholesterol metabolism and its defects: linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction. *Acta Naturae*. 2016;8:58-73.
60. Liu QY, Koukiekolo R, Zhang DL et al. Molecular events linking cholesterol to Alzheimer's disease and inclusion body myositis in a rabbit model. *Am J Neurodegener Dis*. 2016;5:74-84.
61. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-1847.
62. Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH et al; Secondary Prevention Panel. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation*. 1995;92:2-4.
63. Lyons Wait VA, Anderson SF, Townsend JC et al. Ocular and systemic findings and their correlation with hemodynamically significant carotid artery stenosis: a retrospective study. *Optom Vis Sci*. 2002;79:353-362.
64. Park HY, Park YG, Cho AH et al. Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction. *Ophthalmology*. 2013;120:1292-1299.
65. Kim M, Park KH, Kwon JW et al. Retinal nerve fiber layer defect and cerebral small vessel disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:6882-6886.
66. Yamashita T, Miki A, Iguchi Y et al. Reduced retinal ganglion cell complex thickness in patients with posterior cerebral artery infarction detected using spectral-domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56:502-510.