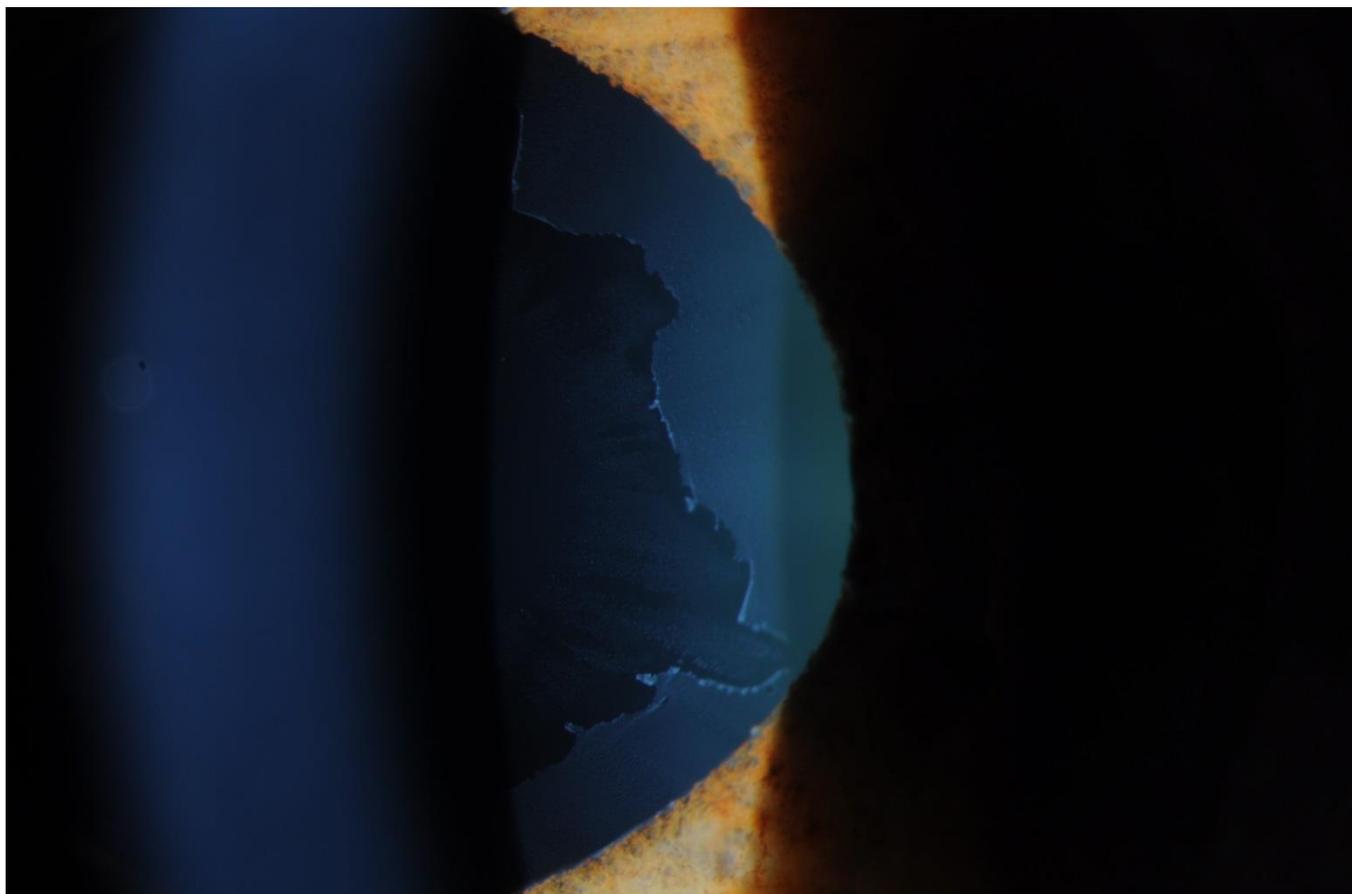
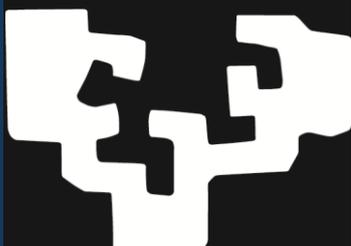


TESIS DOCTORAL



eman ta zabal zazu



ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE SÍNDROME DE PSEUDOEXFOLIACIÓN OCULAR Y RIESGO CARDIOVASCULAR

NORA IMAZ ARISTIMUÑO
DONOSTIA-SAN SEBASTIÁN 2019

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE SÍNDROME DE
PSEUDOEXFOLIACIÓN OCULAR Y RIESGO
CARDIOVASCULAR

Nora Imaz Aristimuño

Donostia-San Sebastián, 2019

AGRADECIMIENTOS

Han pasado seis años desde que Javier Mendicute me propuso hacer la tesis sobre pseudoexfoliación y riesgo cardiovascular. Yo era recién llegada a la especialidad después de haber trabajado varios años como médico de familia y me tomé el nuevo reto llena de ilusión. Esta tesis reúne, por lo tanto, mis dos disciplinas médicas: la medicina de familia y la oftalmología.

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis doctoral: a Javier Mendicute, por haberme brindado la oportunidad de desarrollar este trabajo, por su generosidad y por su dedicación a la supervisión de esta tesis a pesar de su apretadísima agenda. A Iñaki Rodríguez Agirretxe, por su enorme paciencia, su tiempo, sus aportaciones, por todas las correcciones y apoyo metodológico. Gracias a los dos.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a Patxi De la Cuesta y a todo el servicio de Cardiología del Hospital Donostia, por haberme permitido estudiar a sus pacientes y todo el tiempo invertido en realizar e interpretar todas esas pruebas de esfuerzo “extra” que les pedía. Gracias a Arrate por hacer la preselección de los pacientes ingresados en planta y por explicarles tan bien en qué consistía el estudio antes de ser trasladados a la consulta de Oftalmología.

Esta tesis no hubiera sido posible sin los pacientes del centro de salud de Alza. Me gustaría agradecer a Rafa Rotaache, por facilitar y permitir el acceso a los pacientes de su centro de salud. Así mismo, quisiera dar las gracias a Itziar Vergara por gestionar desde Biodonostia el envío de cartas y facilitar los números de teléfono y las direcciones de los pacientes. Agradecer también a Ricardo San Vicente, quién me proporcionó las tablas de ERICE.

Me gustaría agradecer a Cristina Sarasqueta, del departamento de Epidemiología de Biodonostia, por su gran ayuda con la estadística, por sus sugerencias y aportaciones. Agradecer también a Jose Emparanza por sus aportaciones a la metodología en los inicios de este proyecto.

Quiero dar las gracias a todo el servicio de Oftalmología del Hospital Donostia, a todos los compañeros que día a día hacen que las consultas y los quirófanos funcionen a la perfección, además de crear un lugar y ambiente de trabajo agradables. Gracias a Ana y a Olga, por hacerme un hueco en vuestra consulta. Gracias a Itziar, por hacerme creer en mis capacidades en los momentos bajos, por nuestras conversaciones infinitas y por ser el ejemplo de lo que me gustaría llegar a ser.

Quisiera agradecer a mi tío Daniel, por ser, además de mentor, mi referente en la medicina y en la vida. Siempre te he admirado. Me gustaría hacer una mención especial a mis primos Mikel y Jone, por su espíritu luchador y por sus logros a pesar de las dificultades.

Un agradecimiento especial a mis padres por todo su apoyo y sacrificios realizados durante estos años que nunca podré agradecerles lo suficiente. Gracias por su optimismo, vitalidad y hacer lo imposible para que mis sueños se hagan realidad. No puedo olvidarme de mi hermana Irati por su apoyo constante y su amistad incondicional.

Por último, el mayor de mis agradecimientos es para Aitor y nuestros *txikis*, Julen y Paule; gracias por todo el tiempo robado, por entender cada minuto de esta profesión que tanto me apasiona y por estar siempre a mi lado. Esta tesis es fruto del esfuerzo de toda la familia. A partir de hoy, todo mi tiempo es vuestro.

Gracias a todos los que han creído en este proyecto.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. Generalidades.....	3
2. Recuerdo anatómico.....	3
3. El síndrome pseudoexfoliativo.....	4
3.1. Introducción. Aspectos históricos.....	4
3.2. Terminología.....	4
3.3. Hallazgos clínicos.....	5
3.3.1. Cristalino.....	5
3.3.2. Iris.....	6
3.3.3. Pupila.....	6
3.3.4. Córnea.....	7
3.3.5. Zónula.....	7
3.3.6. Angulo de la cámara anterior.....	8
3.3.7. Retina y vítreo.....	8
3.4. Genética.....	8
3.4.1. El gen LOXL1.....	8
3.4.2. El gen CACNA1A.....	10
3.4.3. Otras asociaciones genéticas.....	11
3.5. Patogénesis	12
3.5.1. TGF- β 1.....	12
3.5.2. Otros factores de crecimiento.....	12
3.5.3. Hiperhomocisteinemia.....	12
3.5.4. Respuesta del estrés oxidativo.....	13
3.5.5. Alteración de la autofagia y disfunción mitocondrial.....	13
3.5.6. Citoquinas inflamatorias.....	14
3.5.7. Hipoxia.....	14
3.5.8. Factores ambientales.....	14
3.6. Asociaciones oculares y sistémicas.....	15
3.6.1. Catarata.....	15
3.6.1.1. Etiopatogenia.....	16
3.6.1.2. Cirugía de la catarata PEX.....	16
3.6.2. Glaucoma pseudoexfoliativo.....	17
3.6.2.1. Aumento de la resistencia a la salida del humor acuoso.....	17
3.6.2.2. Aumento de pigmento en la malla trabecular.....	18
3.6.2.3. Factores de riesgo independientes de la PIO.....	18
3.6.2.4. Cierre angular.....	18
3.6.2.5. Pronóstico.....	19
3.6.2.6. Tratamiento.....	19
3.6.3. Enfermedades vasculares.....	19
3.6.3.1. Mecanismos de desarrollo y empeoramiento de enfermedades vasculares en PEX.....	20
4. Cardiopatía isquémica.....	21
4.1. Epidemiología.....	21
4.2. Fisiopatología.....	21

4.3. Ateroesclerosis coronaria.....	22
4.4. Clasificación de la cardiopatía isquémica.....	23
4.4.1. Cardiopatía isquémica asintomática (silente) y sintomática.....	23
4.4.2. Angina de pecho estable.....	23
4.4.3. Angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación de ST (SCASEST).....	24
4.4.3.1. Definición.....	24
4.4.3.2. Aspectos fisiopatológicos.....	24
4.4.3.3. Cuadro clínico inicial.....	25
4.4.4. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (SCASEST).....	25
4.4.4.1. Aspectos fisiopatológicos: participación de la rotura aguda de la placa aterosclerótica.....	25
4.4.4.2. Cuadro clínico inicial.....	26
4.4.4.3. Resultados de laboratorio.....	26
4.4.4.3.1. Electrocardiograma.....	26
4.4.4.3.2. Marcadores cardíacos en suero.....	26
5. Métodos de diagnóstico de cardiopatía isquémica asintomática/silente.....	27
5.1. Prueba de esfuerzo electrocardiográfica.....	27
5.1.1. Bases fisiológicas de la prueba de esfuerzo.....	27
5.1.2. Indicadores de la prueba de esfuerzo.....	28
5.1.3. Contraindicaciones del test de esfuerzo.....	29
5.1.4. Tipos y protocolos de pruebas de esfuerzo.....	29
5.1.5. Interpretación de la prueba de esfuerzo.....	29
5.1.5.1. Criterios de positividad de isquemia miocárdica.....	29
5.1.5.2. Valoración de la capacidad física.....	30
5.2. Prueba de estrés farmacológica.....	31
5.3. Estudio de imagen de la perfusión miocárdica.....	31
5.4. Ecocardiografía.....	32
5.5. Resonancia magnética del corazón y tomografía computerizada.....	32
6. Riesgo cardiovascular y tablas de predicción de riesgo.....	32
6.1. La importancia de la prevención del RCV.....	32
6.2. Tablas de RCV SCORE.....	34
6.2.1. Riesgo fatal y no fatal.....	34
6.2.2. Cómo utilizar las tablas de estimación de riesgo.....	35
6.3. Tablas de cálculo de RCV aprobadas para la población española.....	36
6.3.1. REGICOR.....	36
6.3.2. ERICE.....	36
6.3.2.1. Orígenes de los datos.....	37
6.3.2.2. Medición y definición de los factores de RCV.....	37
6.3.2.3. Seguimiento y eventos cardiovasculares.....	37
6.3.2.4. Clasificación del riesgo.....	38
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41

MATERIAL Y MÉTODOS	45
I. Estudio de cohortes: cálculo de riesgo cardiovascular y análisis de desenlace.....	48
1. Diseño del estudio.....	48
2. Población en estudio y selección de la muestra.....	48
2.1. Formación de la cohorte PEX.....	48
2.2. Formación de la cohorte no PEX.....	48
2.3. Criterios de Inclusión.....	50
2.4. Criterios de Exclusión.....	50
3. Definición de variables estudiadas.....	52
4. Seguimiento de los pacientes.....	54
5. Método para la obtención de datos.....	54
5.1. Osabide Global.....	54
5.2. Clinic.....	54
5.3. Cuaderno de recogida de datos.....	55
6. Análisis de cardiopatía isquémica asintomática mediante ergometría.....	55
6.1. Elección de los participantes.....	55
6.2. Criterios de Inclusión.....	55
6.3. Criterios de Exclusión.....	56
6.4. La prueba de esfuerzo en cinta rodante.....	56
6.5. Definición de variables estudiadas.....	57
II. Estudio casos/control: estudio de la prevalencia de síndrome PEX.....	59
1. Diseño del estudio.....	59
1.1. Casos.....	59
1.1.1. Criterios de Inclusión.....	60
1.1.2. Criterios del Exclusión.....	60
1.2. Controles.....	61
1.2.1. Creación de la base de datos de los controles.....	61
1.2.1.1. Criterios de Inclusión.....	61
1.2.1.2. Criterios de Exclusión.....	61
2. Definición de variables estudiadas.....	64
2.1. Presencia de antecedentes oftalmológicos.....	64
2.2. Antecedentes médicos.....	64
2.3. Exploración oftalmológica.....	64
3. Método para la obtención de datos.....	65
3.1. Casos.....	65
3.2. Controles.....	65
3.3. Cuaderno de recogida de datos.....	66
4. Análisis estadístico.....	67
RESULTADOS	69
I. Estudio de cálculo de riesgo cardiovascular y análisis de desenlace.....	71
1. Descripción de la muestra general.....	71
1.1. Características generales y distribución de factores de RCV.....	71
1.2. Distribución de factores de riesgo cardiovascular según edad y sexo.....	72

2.	Cálculo del RCV según ERICE.....	73
2.1.	Comparación de la distribución de factores de RCV en PEX y no PEX.....	74
2.1.1.	Comparación de la edad en diferentes grupos de ERICE.....	75
2.2.	Análisis de la asociación de PEX con HTA.....	77
2.2.1.	Comparación de la medicación anti-hipertensiva.....	77
3.	Análisis de eventos cardiovasculares.....	79
4.	Comparación de la mortalidad.....	81
5.	Análisis de cardiopatía isquémica asintomática mediante prueba de esfuerzo.....	82
5.1.	Análisis cuantitativo de la prueba de esfuerzo.....	82
5.2.	Análisis cualitativo de la prueba de esfuerzo.....	83
5.3.	Comparación de la distribución de factores de RCV en pacientes que han realizado la prueba de esfuerzo.....	85
II.	Resultados del estudio casos/control.....	86
1.	Descripción de la muestra estudiada.....	86
1.1.	Elección de los controles.....	86
1.2.	Características de la muestra estudiada.....	86
2.	Resultados de la exploración oftalmológica.....	87
2.1.	Resultados de mejor agudeza visual corregida.....	87
2.2.	Resultados del grado de opacidad del cristalino.....	87
2.3.	Resultados de PIO.....	88
2.4.	Resultados de la exploración del fondo de ojo.....	88
3.	Análisis y comparación de PEX en casos y controles.....	89
3.1.	Descripción de los pacientes PEX.....	89
	DISCUSIÓN.....	93
I.	Riesgo cardiovascular.....	95
1.	Diseño experimental.....	95
2.	Métodos de estudio del RCV. Elección de la fórmula adecuada para el cálculo del RCV.....	95
3.	Descripción de la muestra general.....	97
3.1.	Prevalencia de síndrome PEX en pacientes con catarata.....	97
3.2.	HTA.....	97
3.3.	Diabetes mellitus.....	98
3.4.	Hábito tabáquico.....	98
3.5.	Efectos de la edad y el sexo sobre los factores de RCV.....	99
4.	Descripción de las cohortes.....	99
4.1.	Cálculo del RCV según ERICE.....	99
4.2.	Descripción de los factores de RCV en ambas cohortes.....	100
4.2.1.	Edad.....	100
4.2.2.	Sexo.....	100
4.2.3.	Hipertensión arterial.....	101
4.2.4.	Diabetes mellitus.....	102
4.2.5.	Niveles de colesterol.....	103
4.2.6.	Hábito tabáquico.....	103
5.	Interpretación del análisis de la asociación de PEX con la HTA.....	103
6.	Interpretación del análisis de eventos cardiovasculares.....	104

6.1. Análisis de eventos cardiovasculares en la muestra general.....	104
6.2. Comparación de eventos cardiovasculares en ambas cohortes.....	105
6.2.1. Cardiopatía isquémica.....	105
6.2.2. Accidente cerebrovascular.....	107
7. Mortalidad.....	107
8. Análisis de cardiopatía isquémica asintomática mediante prueba de esfuerzo.....	108
9. Discusión de la metodología.....	108
9.1.1. Elección de la prueba de esfuerzo como método para detectar cardiopatía isquémica asintomática.....	108
9.1.2. Prueba de esfuerzo en sujetos asintomáticos.....	109
9.1.3. Variables de la prueba de esfuerzo predictores de mortalidad.....	109
9.2. Interpretación de la muestra estudiada.....	110
9.3. Interpretación de los resultados.....	110
9.3.1. Capacidad funcional/capacidad de ejercicio.....	110
9.3.2. Respuesta de la frecuencia cardíaca al esfuerzo.....	111
9.3.3. Respuesta de la presión arterial al ejercicio.....	111
9.3.4. Interpretación de los cambios eléctricos en ECG durante el ejercicio.....	112
9.3.5. Respuesta clínica durante el ejercicio.....	112
II. Discusión del estudio casos-control.....	113
1. Discusión de la muestra estudiada.....	113
1.1. Casos.....	113
1.2. Controles.....	113
1.3. Sexo y edad.....	113
1.4. Distribución de los factores de RCV modificables.....	114
2. Exploración oftalmológica. Interpretación de los resultados.....	114
2.1. Mejor agudeza visual corregida.....	114
2.2. Grado de opacificación del cristalino.....	114
2.3. Resultados de PIO.....	114
3. Prevalencia de PEX.....	115
3.1. Prevalencia de PEX en la muestra general.....	115
3.2. Prevalencia de PEX en la población general.....	115
3.3. Prevalencia de PEX en la población española.....	116
3.4. Prevalencia de PEX en pacientes con cardiopatía isquémica.....	117
3.5. Características de los pacientes con PEX	
CONCLUSIONES.....	119
BIBLIOGRAFÍA.....	123

ANEXOS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular
ALT: trabeculoplastia con láser argón
AntiHTA: antihipertensión arterial
ARA II: antagonistas de angiotensina II
CACNA1A: *calcium voltage-gated channel subunit alpha 1A*
CK: creatin quinasa, fosfocinasa de creatina
CKMB: isoenzima MB de creatin quinasa
CRD: cuaderno de recogida de datos
CT: colesterol total
CTGF: *Connective tissue growth factor*
CV: cardiovascular
DavO2: diferencia arterio-venosa de oxígeno
DM: diabetes mellitus
DMAE: degeneración macular asociada a la edad
DS: desviación estándar
EC: enfermedad coronaria
ECV: enfermedad cardiovascular
EPNP: esclerectomía profunda no perforante
EEUU: Estados Unidos
FC: frecuencia cardíaca
FCMT: frecuencia cardíaca máxima teórica
GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto
Gs: gasto sistólico
HDL: *high density lipoprotein*
HTA: hipertensión arterial
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: intervalo de confianza
IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina
LDL: *low density lipoprotein*
LOXL1: *lysyl oxidase like 1*
Lpm: latidos por minuto
MET: equivalente metabólico
OD: ojo derecho
OI: ojo izquierdo
OR: odds ratio
OSI: organización sanitaria integrada
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
PET: *positron emission tomography*
PEX: pseudoexfoliación
PIO: presión intraocular
RCV: riesgo cardiovascular

RM: resonancia magnética
SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación de ST
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de ST
SCP: subcapsular posterior
SNP: polimorfismo de nucleótidos simples
SPECT: *single-photon emission computed tomography*
TGF: *transforming growth factor*
TNF: *tumor necrosis factor*
UV: ultravioleta
VEGF: *vascular endothelial growth factor*

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

1. Imagen de anillo central y zona intermedia clara
2. Imagen de la zona granular periférica
3. Alteración de la zónula en PEX
4. Definición de descenso del segmento ST durante el ejercicio
5. SPECT que muestra infarto no transmural con isquemia.
6. Tabla de RCV ERICE para varones sin tratamiento anti-hipertensivo
7. Tabla de RCV ERICE para varones con tratamiento anti-hipertensivo
8. Tabla de RCV ERICE para mujeres sin tratamiento anti-hipertensivo
9. Tabla de RCV ERICE para mujeres con tratamiento anti-hipertensivo

MATERIAL Y MÉTODOS

10. Diseño general del estudio de relación entre síndrome PEX y RCV. Diseño del estudio de cohortes y del estudio casos/control
11. Esquema de la formación de la cohorte PEX y la cohorte no PEX
12. Imagen de una prueba de esfuerzo en cinta rodante
13. Esquema de la formación de los casos
14. Esquema de la formación de los controles

RESULTADOS

15. Distribución de los niveles de ERICE en las cohortes PEX y no PEX
16. Comparación del número de fármacos antiHTA en las cohortes PEX y no PEX
17. Comparación de los eventos cardiovasculares a los cuatro años en PEX y no PEX

ÍNDICE DE TABLAS

MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 1. Datos de los pacientes proporcionados desde Dirección de Comarca de OSI Donostialdea

RESULTADOS

Tabla 2. Descripción de la muestra general

Tabla 3. Distribución de factores de RCV estratificado por edad en la muestra general

Tabla 4. Distribución de factores de RCV estratificados por sexo en la muestra general

Tabla 5. Cálculo del RCV según ERICE en las cohortes PEX y no PEX

Tabla 6. Distribución de factores de RCV en PEX y no PEX

Tabla 7. Comparación de la media de edad en diferentes categorías de ERICE

Tabla 8. Comparación de los grupos de edad en diferentes grupos de ERICE en la cohorte PEX y no PEX

Tabla 9. Análisis de la edad, sexo y PEX con HTA

Tabla 10. Descripción del tratamiento antiHTA en PEX y no PEX

Tabla 11. Comparación de PEX y factores de RCV en pacientes que sufrieron un evento cardiovascular y pacientes sin evento

Tabla 12. Comparación de PEX y factores de RCV en fallecidos y vivos

Tabla 13. Comparación de variables cuantitativas de la prueba de esfuerzo en PEX y no PEX

Tabla 14. Comparación de variables cualitativas de la prueba de esfuerzo en PEX y no PEX

Tabla 15. Comparación de factores de RCV en PEX y no PEX que realizaron la prueba de esfuerzo

Tabla 16. Características de la muestra estudiada en casos y controles

Tabla 17. Descripción de la opacidad del cristalino en casos y controles

Tabla 18. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con PEX

Tabla 19. Resultados de la exploración oftalmológica de los pacientes con PEX

Tabla 20. Comparación de las características clínicas de pacientes PEX y no PEX

Tabla 21. Comparación de la exploración oftalmológica en pacientes PEX y no PEX

DISCUSIÓN

Tabla 22. Comparación de sensibilidad y especificidad de diferentes pruebas de estrés

INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES

El síndrome de pseudoexfoliación (PEX) es un trastorno complejo, multifactorial, de inicio tardío y que en su patogénesis incluye tanto factores genéticos como no genéticos.

Se trata de un trastorno relacionado con la edad y que se caracteriza por una producción y acúmulo progresivo de un material fibrilar extracelular en diferentes partes del ojo humano. El síndrome PEX es una alteración de afectación sistémica, en la que aparecen acúmulos de material pseudoexfoliativo en diferentes órganos, piel, miocardio y pared vascular.

A nivel ocular, el síndrome se caracteriza por la presencia de un material fibrilar grisáceo en el borde pupilar y en la superficie anterior del cristalino. El diagnóstico se realiza mediante una exploración cuidadosa en la lámpara de hendidura con la pupila dilatada y que a menudo pasa desapercibida. Esta alteración se asocia a glaucoma secundario de ángulo abierto y a catarata, siendo el desencadenante de múltiples complicaciones quirúrgicas.

La prevalencia del síndrome PEX varía mucho de un país a otro, incluso en diferentes regiones de un mismo país. Clásicamente las prevalencias más altas se han estimado en los países nórdicos de Europa.

Los últimos años se han publicado varios trabajos que han estudiado la relación entre síndrome PEX y enfermedades vasculares, siendo los resultados contradictorios. Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo desarrollado y las actividades encaminadas a su prevención son uno de los objetivos principales de los programas de salud del siglo XXI. De ahí radica la importancia de estudiar la relación entre síndrome PEX y las enfermedades cardiovasculares, con el objetivo de identificar y tratar los diferentes factores de riesgo que puedan estar relacionados con la PEX y prevenir los futuros eventos cardiovasculares.

2. RECUERDO ANATÓMICO

El cristalino o lente del ojo es el componente del globo ocular que forma parte del aparato dióptrico del ojo junto con la córnea, el humor acuoso y el humor vítreo, siendo responsable y ejecutor final del reflejo de acomodación a la distancia.

El cristalino es una lente biológica transparente, biconvexa, apoyada por su cara posterior en la fosa hialoidea del cuerpo vítreo. Se localiza inmediatamente dorsal al iris (a unos 2-2,5 mm de la córnea), constituyendo el elemento dorsal de la cámara posterior del ojo, rodeado por los procesos ciliares. Su borde periférico, circunferencial, constituye el ecuador de la lente.

El cristalino se mantiene en su posición al estar firmemente unido al cuerpo vítreo, y fijado mediante el aparato suspensorio: la zónula de Zinn, en ocasiones denominado ligamento suspensorio del cristalino, que se extiende desde el ecuador del cristalino a la ora serrata. Se trata de un conjunto de microfibrillas (fibras zonulares), originadas en la región ciliar, y compuestas de un material similar a la elastina, inmersas en un gel compacto de glucoproteínas y glucosaminoglicanos.

La catarata se define comúnmente como cualquier opacidad del cristalino. Actualmente es una de las causas más prevalentes de disminución de la visión. Las causas de catarata son múltiples, siendo la edad el principal factor de riesgo. Otros factores son las enfermedades sistémicas, medicamentos y drogas, exposición a agentes externos y otros (Lorente, Mendicute 2008).

3. EL SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO

3.1. INTRODUCCIÓN. ASPECTOS HISTÓRICOS.

El síndrome de pseudoexfoliación fue descrito por primera vez por Lindberg en el año 1917 en Finlandia (Lindberg JG, 1917; Tarkkanen, 2002). John G. Lindberg, un joven finlandés estudiante de oftalmología, comenzó su proyecto de investigación en 1917 orientado por un trabajo académico. Su objetivo era investigar las observaciones realizadas previamente por Axenfeld acerca de los cambios iridianos en pacientes mayores. Axenfeld describió dos tipos de degeneración del iris: 1) degeneración hialina del borde pupilar, que provocaba una pobre dilatación pupilar tras midriasis farmacológica y 2) atrofia del epitelio pigmentario del iris en el borde pupilar. Para llevar a cabo su trabajo de investigación, Lindberg tuvo que fabricar una lámpara de hendidura basado en la monografía de Gullstrand sobre la materia (Gullstrand, 1911). En esa época no se disponía comercialmente de lámparas de hendidura. La transiluminación del iris se realizó utilizando la lámpara de Sach. Durante su investigación, Lindberg reparó en la presencia de flecos y escamas grisáceos que asomaban en el borde pupilar de algunos de sus pacientes. Observó, además, que este material extraño formaba una membrana en la superficie anterior del cristalino. La documentación se llevó a cabo mediante láminas dibujadas a mano por el propio autor. Se vio que este hallazgo era igual de común entre pacientes con catarata y controles sin catarata mayores de 55 años. Lindberg observó que el 50% de los pacientes con glaucoma presentaban este fenómeno. La edad era un factor decisivo: este hallazgo era más prevalente en gente de más edad. Lindberg publicó sus resultados en su Tesis Doctoral en la Universidad de Helsinki en 1917 (Tarkkanen, 2002).

3.2. TERMINOLOGÍA

La terminología utilizada para describir el síndrome pseudoexfoliativo es, cuando menos, inconsistente. Al principio, el síndrome era conocido como “exfoliación de la cápsula anterior del cristalino” y el glaucoma asociado se conocía como “glaucoma capsular”. Sin embargo, esta terminología inicial era incorrecta, ya que en este síndrome no existía una verdadera exfoliación de la cápsula anterior del cristalino. La verdadera exfoliación o delaminación lamelar de la cápsula del cristalino es una entidad rara, en la que la cápsula del cristalino se encuentra más engrosada y la parte superficial de la cápsula se suelta de las capas más profundas y se extiende dentro de la cámara anterior. La patogénesis de esta enfermedad no está clara, pero se piensa que puede estar asociado a exposiciones prolongadas a la radiación infrarroja (Karp, 1999). Más tarde se introdujo el término “pseudoexfoliación” que describía más correctamente las alteraciones que se observan en la superficie cristaliniana (Dvorak-Theobald, 1954). Debido a la mayor prevalencia y mayor compromiso clínico del síndrome de pseudoexfoliación en

comparación con la verdadera exfoliación, algunos autores sugirieron denominar esta alteración “síndrome de exfoliación” (Layden, 1973). Hoy en día, se utilizan ambos términos (síndrome de pseudoexfoliación y síndrome de exfoliación) para referirse al depósito anormal de material en la cápsula anterior del cristalino, con la consecuente liberación de pigmento y acúmulo en la malla trabecular (Sowka, 2004).

3.3. HALLAZGOS CLÍNICOS

3.3.1. Cristalino

El signo diagnóstico de PEX más importante consiste en el depósito de material blanquecino en la superficie anterior del cristalino. El patrón clásico consiste en tres zonas distintas que son visibles cuando la pupila está completamente dilatada: un disco central relativamente homogéneo que corresponde aproximadamente al diámetro pupilar; una zona periférica granular y laminado; y una zona clara separando las dos zonas (Ritch, 2001).

- Zona central: se trata de una lámina blanquecina homogénea en el polo anterior de la cápsula del cristalino (Figura 1). Su diámetro varía entre 1,5-3 mm y a menudo, los bordes del disco central se enrollan hacia adelante. Este disco central puede estar ausente en 20-60% de los casos. Con frecuencia su presencia pasa desapercibida inicialmente, pero tras un examen cuidadoso con la pupila dilatada se podrá observar un área sutil, especialmente si se compara con la zona clara adyacente.

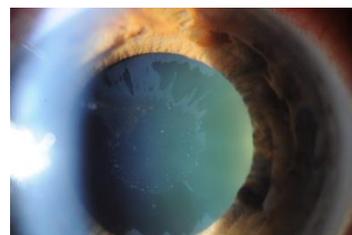


Figura 1. Anillo central y zona intermedia clara

- Zona periférica: siempre está presente. Suele ser granular en la periferia y de tipo “escarcha” en el centro (Figura 2) Suele tener estrías radiales y puede ser laminada. Esta zona axialmente presenta bordes rizados y proyecciones en forma de lengua. En el extremo ecuatorial, se extiende en forma de proyecciones granulares que se unen con la cápsula del cristalino justo antes de donde se insertan las fibras de la zónula.

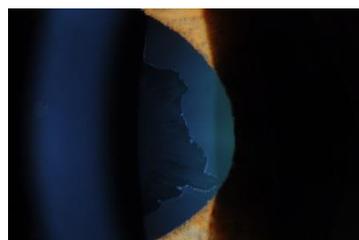


Figura 2. Zona granular periférica

- Zona intermedia clara: se crea por la fricción del iris sobre la superficie del cristalino durante los movimientos pupilares.

El patrón clásico de PEX es bien conocido; sin embargo, el inicio y los estadios precoces de la enfermedad no están suficientemente descritos. Se piensa que un precursor de material pseudoexfoliativo se deposita en la superficie del cristalino. Una imagen mate o en vidrio

esmerilado en la superficie del cristalino en comparación con el ojo contralateral puede representar un estadio muy precoz (estadio precapsular). En un estadio más tardío (estadio pregranular) puede haber un anillo compuesto por alrededor de 80 estrías radiales tenues no granulares en el tercio medio de la cápsula del cristalino detrás del iris. Estos estadios precoces se pueden visualizar girando el haz de la lámpara de hendidura y enfocando en la cápsula anterior (Ritch, 2001).

3.3.2. Iris

En el síndrome PEX, los cambios a nivel del iris son precoces y de fácil reconocimiento. El material PEX se deposita en el borde pupilar y esfínter del iris. Sin embargo, estas alteraciones no siempre están presentes. El sello de identidad de este síndrome es la pérdida de pigmento en la región del esfínter y su depósito en las estructuras de la cámara anterior. El iris, con sus movimientos, roza el material PEX de la superficie del cristalino, produciendo una ruptura de las células epiteliales pigmentadas del iris y la consiguiente dispersión de pigmento en la cámara anterior. Otras alteraciones que se pueden observar a nivel del iris son:

- Defectos de transiluminación en la zona del esfínter
- Pérdida del collarete pupilar. Suele ser más llamativo en pacientes con afectación unilateral.
- Depósitos de pigmento en la superficie del iris: se depositan en forma de espiral en el estroma anterior del esfínter. El pigmento se deposita uniformemente en la superficie del iris.

3.3.3. Pupila

Los ojos con PEX presentan una mala dilatación pupilar tras instilación de fármacos midriáticos. Además, en condiciones fisiológicas, la pupila del ojo afecto suele ser más pequeña que el ojo contralateral.

Se han identificado cambios histológicos a nivel pupilar en pacientes con PEX. Estos pacientes presentan un tejido fibrótico, desorganizado y degenerativo a nivel pupilar.

La dispersión de pigmento en la cámara anterior es habitual tras la dilatación pupilar en ojos con PEX. El pigmento es liberado del epitelio pigmentario posterior del iris cuando dilata la pupila y es más común en ojos con PEX. En estos ojos, se puede observar un marcado aumento de la presión intraocular (PIO) tras la dilatación farmacológica; dicha elevación de PIO suele ser directamente proporcional a la cantidad de pigmento que se libera. La presencia de pigmento suele alcanzar su máximo a las 2 horas post-dilatación y desaparece en 12-24 horas. Por este motivo, es importante revisar la PIO en pacientes con PEX después de la dilatación de la pupila.

3.3.4. Córnea

A nivel de la córnea se pueden observar los siguientes hallazgos:

- Pigmentación endotelial. En el endotelio de pacientes con PEX se pueden observar escamas de material PEX que erróneamente se pueden interpretar como precipitados inflamatorios. El depósito de pigmento suele originar una pigmentación difusa e inespecífica del endotelio central y que ocasionalmente suele tener un patrón en “huso de Krukenberg”.
- Menor número de células endoteliales. Los estudios mediante microscopía electrónica han demostrado que existe una menor densidad de células endoteliales en ojos con PEX, además de presentar cambios morfológicos en tamaño y forma de dichas células. Esta reducción de la densidad de células endoteliales no se correlaciona con la severidad del glaucoma ni con la duración del tratamiento, sino con el grado de dispersión de pigmento (Kohn, 1993). El grosor de la córnea central suele ser mayor en ojos con PEX, probablemente debido a la disfunción endotelial (Puska, 2000). Estos cambios endoteliales pueden ser de ayuda en el diagnóstico precoz de síndrome PEX y en la valoración previa a la cirugía de catarata.
- Queratopatía asociada a PEX. Algunos autores como Naumann y Schlotzer-Scherhardt propusieron que el síndrome PEX supone una auténtica queratopatía, distinta a la queratopatía de Fuch’s y a la queratopatía pseudofáquica bullosa, que predispone a desarrollar una descompensación endotelial ante moderadas subidas de PIO o tras la cirugía de catarata (Naumann, 2000).

3.3.5. Zónula

La presencia de material PEX se detecta antes que en ninguna otra localización en los procesos ciliares y en la zónula (Figura 3). La PEX de la zónula precede a la formación de la zona periférica granular y suele aparecer como tenues estrías de material PEX o pigmento en la superficie del cristalino. Tras exploración bajo cicloplejia en pacientes afectados de PEX unilateral, se detectó material PEX en la zónula y/o procesos ciliares en 77% de los ojos contralaterales que no presentaban PEX en borde pupilar ni en la superficie del cristalino (Mizuno, 1979).

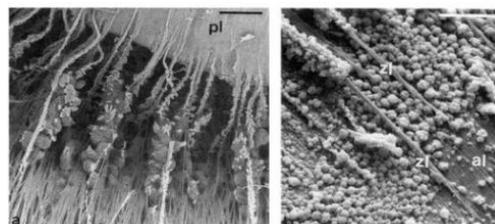


Figura 3. Alteración de la zónula en PEX. A) Microscopía electrónica de barrido que muestra acúmulo de material PEX en procesos ciliares y fibras zonulares en la región de *pars plicata* (pl). B) Microscopía electrónica de barrido que muestra fibras zonulares (zl) aflojadas en la superficie anterior del cristalino (al) y envueltas por agregados nodulares de material PEX. (Gottfried, 1998)

El depósito de material PEX en la zónula explicaría la tendencia a la subluxación espontánea del cristalino en casos avanzados. Las fibras de la zónula se encuentran envueltas y muchas veces sustituidas por material PEX, por lo que se rompen con facilidad, provocando subluxaciones o luxaciones completas del cristalino.

3.3.6. Angulo de la cámara anterior

El signo más prominente del síndrome PEX consiste en el aumento de pigmento en la malla trabecular y es visible en todos los casos donde la enfermedad es clínicamente evidente. A diferencia del síndrome de dispersión pigmentaria, la distribución de pigmento en la malla trabecular en ojos con PEX suele ser irregular y poco definida. Suele ser un hallazgo temprano y permite detectar la PEX antes de que sea visible en el margen pupilar o superficie del cristalino.

Característicamente, el pigmento se deposita en la línea de Schwalbe. En ocasiones, aparece una línea ondulada por delante de la línea de Swchalbe, que se denomina línea de Sampaolesi. Este hallazgo es un signo precoz del síndrome PEX.

3.3.7. Retina y vítreo

Después de la extracción de catarata, se puede encontrar material PEX en la cara anterior del vítreo, cápsula posterior del cristalino e incluso en la lente intraocular. Esto indica que la presencia del cristalino no es necesaria para la continua formación de material PEX (Ritch, 2001).

3.4. GENÉTICA

La variabilidad en la prevalencia de este síndrome entre diferentes grupos étnicos y la agrupación familiar con afectación de varios miembros dentro de la misma familia, han suscitado el interés por investigar los factores de riesgo hereditarios y genéticos del síndrome PEX. En estudios genómicos realizados a gran escala se han identificado dos locus genéticos asociados al síndrome PEX. Varias líneas de investigación que incluyen agrupaciones regionales, grupos familiares y análisis de vínculos genéticos apoyan que existe una clara predisposición genética para el síndrome PEX (Damji, 1998).

Los genes implicados que se describen a continuación cumplen roles funcionales que son relevantes en la fisiopatología de este desorden de la matriz extracelular. (Aboobakar, 2017)

3.4.1. El gen LOXL1

- Polimorfismos de nucleótidos simples (SNP):

En el año 2007, en un estudio del genoma (GWAS: *genome-wide association study*) se observó que dos SNPs en la región codificante del gen *lysyl oxidase-like 1* (LOXL1) en el cromosoma 15q24 se asociaban específicamente con síndrome PEX y glaucoma PEX en dos poblaciones escandinavas de Islandia y Suecia (274 casos de glaucoma PEX/14672 controles) (Thorlieffson, 2007). Se encontraron dos SNPs codificantes en el exón 1 del gen LOXL1 (rs1048661 y rs3825942) y un tercer SNP localizado cerca del intrón 1 (rs2165241). Los SNPs rs1048661 y rs3825942 producen cambios en los aminoácidos Arg141Leu y Gly153Asp respectivamente.

Aquellos individuos homocigotos para el haplotipo de alto riesgo de estos SNPs codificantes, tienen un riesgo de hasta 700 veces mayor de presentar glaucoma PEX que aquellos individuos portadores del haplotipo de bajo riesgo. Estos hallazgos genéticos se han confirmado en poblaciones descendientes de europeos en Iowa (Fingert, 2007), New York (Aragón-Martín, 2008), Utah (Ma, 2008), Boston (Fan, 2008) y Australia (Hewitt, 2007). Las variaciones del gen LOXL1 no se asociaron a glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) ni a glaucoma primario de ángulo Cerrado (Chakrabarti, 2008).

➤ Resultados reproducibles en todo el mundo

La asociación entre variaciones en la región codificante de LOXL1 (Arg141Leu y Gly153Asp) con el riesgo de desarrollar glaucoma PEX se ha repetido en todas las poblaciones estudiadas a nivel mundial. Estas poblaciones incluyen a los caucásicos de Australia, caucásicos de Estados Unidos, Europa central, China, Finlandia, Alemania, Grecia, India, Italia, Japón, Corea, Méjico, Arabia Saudí, Sudáfrica y Turquía (Aboobakar, 2017). En España hay dos trabajos publicados al respecto (Alvarez, 2015; de Juan-Marcos, 2016).

➤ Enzima LOXL1

El LOXL1 forma parte de la familia de enzimas lisil oxidasas, que son esenciales en la formación, estabilización, mantenimiento y remodelado de las fibras elásticas y previenen la pérdida de elasticidad tisular asociada a la edad (Oleggini, 2007). Esta familia de enzimas se compone de 5 miembros: LOX (lisil oxidasa) y LOXL 1-4 (*lysil oxidasae like*). De estos 5 miembros, sólo el LOXL1 se asocia con el riesgo de desarrollar síndrome PEX. El LOXL1 está involucrado en la transformación de la tropoelastina en fibras maduras de elastina, utilizando como andamiaje las microfibrillas elásticas (Kagan, 2003; Liu, 2004). Las consecuencias de las alteraciones del gen LOXL1 en el síndrome PEX permanecen aún desconocidas. Niveles inadecuados de LOXL1 pueden alterar la homeostasis de la elastina e incrementar la elastosis.

➤ Presencia de LOXL1 en tejidos oculares de ojos con PEX

El LOXL1 está presente en depósitos de material PEX de los ojos y otros órganos de pacientes con PEX (Ronci, 2013). En los fibroblastos de la cápsula de Tenon humano, la expresión de LOXL1 se ve incrementada en respuesta al estrés celular que influye en la producción de material PEX. Este estrés celular está mediado por el *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1), el estrés oxidativo, la luz ultravioleta y la hipoxia (Zenkel, 2011). Adicionalmente, la expresión de LOXL1 está alterada en muestras de cuerpo ciliar y cápsula anterior de cristalino de pacientes con PEX en comparación con controles. Se han observado niveles elevados de LOXL1 en estadios precoces de PEX y niveles bajos en estadios más avanzados (Khan, 2010; Schlotzer-Schredhart 2008).

➤ Consecuencias de ausencia de LOXL1 en ratones experimentales

Los ratones exentos del enzima LOXL1 tienen un fenotipo distinto, presentando varias anomalías relacionadas con la reducción de formación de fibras elásticas y con la alteración en la reparación del tejido conectivo. Sin embargo, estos modelos animales no imitan completamente las características de la PEX en humanos. La característica más notable consiste en que los ratones experimentales no presentan la típica alteración de la matriz extracelular que se observa en la PEX. Las anomalías que afectan a estos ratones incluyen el aumento de la laxitud de piel, mayores espacios aéreos pulmonares, descenso del volumen óseo, prolapso de los órganos pélvicos (en ratones hembras), divertículos intestinales y disminución del contenido de elastina en la aorta torácica (Liu, 2004, 2006 y 2007; Lee 2008; Alsofi 2016). Las anomalías oculares que presentan estos ratones incluyen la alteración de la barrera hemato-acuosa y la formación de catarata (Wiggs, 2014). Además, estos ratones presentan una marcada disminución de elastina en la malla trabecular. Sin embargo, no presentan alteración de la matriz extracelular y presentan una PIO normal. Estos hallazgos sugieren que existe otro mecanismo aparte del déficit de LOXL1 que influye en el fenotipo de PEX/Glaucoma PEX (Aboobakar, 2017).

➤ Enfermedades asociadas a alteraciones del LOXL1

Las alteraciones del gen LOXL1 pueden suponer un factor de riesgo en la disección espontánea de la arteria cervical, siendo esta entidad una causa de accidente cerebrovascular en pacientes jóvenes (Kuhlenbaumer, 2007). La disminución de niveles de LOXL1 se observa en pacientes con venas varicosas e insuficiencia venosa (Pascual, 2008). En la enfermedad de Alzheimer se ha visto que hay una hiperactividad del lisil oxidasa, en las paredes de los vasos sanguíneos (Gilad, 2005). En ratones experimentales se demostró que el déficit de niveles de LOXL1 provoca el prolapso de los órganos pélvicos, debido a defectos generalizados del tejido conectivo (Alperin, 2008). Un estudio realizado en mujeres con prolapso de los órganos pélvicos, demostró que estas mujeres presentaban una disminución del RNAm del LOXL1 (Klutke, 2008).

Hasta la fecha, no se ha encontrado asociación entre alteraciones genéticas de riesgo para PEX y enfermedades sistémicas. Los estudios genéticos no han demostrado asociación entre polimorfismos de LOXL1 y oclusión de vena retiniana (Hara, 2011), enfermedad de Alzheimer (Abramsson, 2011) y enfermedad cardiovascular (Hollo, 2011; Anastasopoulos 2014).

3.4.2. El gen CACNA1A

Un estudio del genoma realizado recientemente señaló que existe asociación entre el locus CACNA1A (*calcium voltaje-gated channel subunit alpha 1A*) y la PEX (Aboobakar, 2017). Esta asociación se identificó primero en un grupo de pacientes afectados de PEX en Japón, y más tarde se repitió a mayor escala en aproximadamente 7000 casos de PEX y 20000 controles a lo largo de 17 países. El SNP rs4926244 se encuentra en un intrón, cerca del terminal de CACNA1A. A diferencia del caso de LOXL1, el alelo que provoca dicho SNP está presente (es consistente) en todas las poblaciones y su frecuencia varía del 10 al 40%. Cada copia de este alelo incrementa el

riesgo de desarrollar PEX por 1,16. Aunque esto sea relevante, el impacto de las variaciones del LOXL1 es aún mayor, al incrementar el riesgo de PEX más de 10 veces (Chen, 2010). Al igual que con el LOXL1, los polimorfismos de CACNA1A no se asocian con otras formas de glaucoma.

➤ Enfermedades asociadas a mutaciones del CACNA1A

El gen CACNA1A codifica la subunidad alfa-1 del canal iónico de calcio, que es crítico en la transducción de la señal celular, comunicación intercelular, tránsito de vesículas, contracción muscular y regulación de los genes (Pietrobon, 2010). Además de a la PEX, las mutaciones en el gen CACNA1A se asocian a ataxia episódica, migraña hemipléjica familiar, ataxia espinocerebelar tipo 6 y migraña hemipléjica esporádica (Pietrobon, 2010). Estudios de inmunofluorescencia realizados en ojos humanos han demostrado que el CACNA1A se encuentra presente en el cuerpo ciliar, iris, epitelio de cristalino anterior, glía del nervio óptico, retina y en células endoteliales vasculares. El CACNA1A no se localiza junto con LOXL1 y no está presente en el material PEX, lo cual sugiere que estos locus contribuyen en la fisiopatología de la PEX mediante mecanismos diferentes.

➤ Alteración de los niveles de calcio

Los niveles de calcio se encuentran elevados en depósitos de material PEX (Schlotzer-Scherdhardt, 2001). Además, el bloqueo de los canales de calcio con verapamilo impide el remodelado del material extracelular, promoviendo una tensión mecánica en las células de la lámina cribosa (Quill, 2015). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que alteraciones en las concentraciones del ion calcio pueden contribuir a la patogénesis de la PEX, afectando a la secreción o función de las proteínas involucradas en el *turnover* del material extracelular, entre ellas el LOXL1.

3.4.3. Otras asociaciones genéticas

A través de estudios del genoma, se ha identificado un amplio número de genes asociados a PEX. En un metaanálisis de GWAS se observó que dos locus genéticos que se asociaban a glaucoma de tensión normal (CDKN2B-AS y una región reguladora en el cromosoma 8q22), incrementaban el riesgo de desarrollar PEX en un registro de individuos caucásicos (Wiggs, 2012). Estos locus influyen en la señalización de TGF- β , que está implicado en la patogénesis de múltiples formas de glaucoma.

Se ha visto que diversos haplogrupos mitocondriales están involucrados en la patogénesis de PEX, aunque el mecanismo de actuación permanece aún desconocido (Wolf, 2010).

Estudios de genes candidatos han identificado asociación entre el riesgo de desarrollar PEX y *contactin-associated protein-like 2* (CNTNAP2), *clusterin* (CLU), apolipoproteína E (APOE), genes de glutatión-S-transferasa (GSTs), *tumor necrosis factor alfa* (TNF α), metaloproteinasas de la matriz (MMPs), *latent TGF- β binding protein 2* (LTBP2) y *baculoviral IAP repeat-containing 6*

(BIRC6) (Ayub, 2014; Aboobakar 2014). Sin embargo, estas asociaciones genéticas no se han reproducido en poblaciones grandes y multiétnicas, lo cual sugiere que dichas asociaciones son débiles o están limitadas a grupos étnicos específicos.

3.5. PATOGÉNESIS

3.5.1. TGF- β 1

La PEX se caracteriza por agregados de material extracelular, lo que sugiere que una síntesis aberrante o una degradación alterada de material extracelular pueden contribuir en la patogénesis de la enfermedad. La familia de proteínas TGF se ha visto implicada en el desarrollo de PEX. Los niveles de la forma activa y forma latente de TGF- β 1 se encuentran elevados en el humor acuoso y muestras de cuerpo ciliar de pacientes PEX en comparación con pacientes control (Koliakos, 2001; Schlotzer-Schredhart, 2001b).

El TGF- β 1 promueve el acúmulo de material extracelular alterando la síntesis de varios constituyentes de dicho material. El tratamiento de los fibroblastos de la cápsula de Tenon humano con TGF- β 1, incrementa la expresión de LOXL1, colágenos tipo I y III, elastina, fibrilina-1 y LTBP-1 (Zenkel, 2011). Estos hallazgos sugieren que los niveles elevados de TGF- β 1 en pacientes PEX pueden contribuir a la formación y acúmulo de material PEX. La causa de este aumento de TGF- β 1 en pacientes PEX permanece aún desconocida.

3.5.2. Otros Factores de crecimiento

- *Connective tissue growth factor* (CTGF): es un factor de crecimiento profibrótico implicado en la actividad mediada por TGF- β (Gupta, 2000). Pacientes con PEX presentan niveles elevados de CTGF.
- *Vascular endothelial growth factor* (VEGF): está implicado en numerosas alteraciones oculares. En algunos estudios se ha visto que sus niveles están elevados en el humor acuoso de pacientes con PEX.

3.5.3. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido que se forma en el metabolismo de la metionina. Los niveles de homocisteína se encuentran elevados en el plasma y humor acuoso de los pacientes con PEX y glaucoma-PEX. Además, la reducción de la ingesta de folato, que incrementa los niveles séricos de homocisteína, se asocia con mayor riesgo de PEX (Kang, 2014a). Niveles elevados de homocisteína inducen varios cambios patológicos, que incluyen disfunción del endotelio vascular, proliferación de células de músculo liso en los vasos, agregación plaquetaria, estrés oxidativo, disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico y aumento de la metilación del DNA. El aumento de los niveles de homocisteína produce apoptosis de las células ganglionares de la retina, que puede contribuir al desarrollo de la neuropatía del glaucoma. Además, la

homocisteína activa la elastosis de las fibras de colágeno y de elastina, y puede facilitar la formación de material PEX. (Aboobakar, 2017).

La hiperhomocisteinemia moderada es un factor de riesgo independiente para varias alteraciones vasculares, tales como enfermedad cardiovascular precoz, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa, trombosis de vena retiniana y neuropatía óptica isquémica no arterítica. (Vessani, 2003)

3.5.4. Respuesta del estrés oxidativo

Varios estudios focalizados en PEX indican que existe un desequilibrio entre oxidantes, antioxidantes y actividad de las proteínas redox. Por ejemplo, algunos marcadores del estrés oxidativo, tales como peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y productos de peroxidación lipídica se encuentran elevados en muestras de humor acuoso de pacientes con PEX (Schlotzer-Schredhart, 2010). A su vez, los pacientes PEX tienen niveles reducidos de proteínas antioxidantes y antioxidantes de pequeñas moléculas (glutatión-S-transferasas, ácido ascórbico y glutatión) (Gartaganis, 2009).

El aumento del estrés oxidativo puede inducir cambios similares a la PEX, como puede ser la mayor producción de material extracelular. Un ejemplo de ello es que el tratamiento de los fibroblastos de la cápsula de Tenon humano con peróxido de hidrógeno, induce la expresión de varios constituyentes de material extracelular, que incluyen LOXL1, elastina, fibrilina, LTBP-1 y TGF- β 1 (Zenkel, 2011). Se piensa que el elevado estrés oxidativo, junto con una respuesta citoprotectora alterada, pueden promover el acúmulo de material extracelular característico de la PEX (Aboobakar, 2017).

3.5.5. Alteración de la autofagia y disfunción mitocondrial

La autofagia es crítica para la degradación de proteínas desestructuradas y organelas intracelulares en mal estado. En este proceso, los autofagosomas que contienen proteínas diana se fusionan con lisosomas, para su degradación y reciclado de sus constituyentes. Cuando se altera el proceso de la autofagia, el resultado suele ser la agregación de proteínas desestructuradas. Este hecho subyace en la patogénesis de múltiples enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson (Wong, 2010).

El papel de la alteración de la autofagia en la patogénesis de la PEX ha sido estudiado recientemente (Want, 2016). Los fibroblastos de la cápsula de Tenon de pacientes PEX, en comparación con pacientes con GPAA y pacientes de menor edad, presentaban un tamaño mayor y contenían vacuolas llenas de detritus celular.

La alterada autofagia en la PEX puede promover el acúmulo de proteínas de material extracelular en tejidos oculares y extraoculares. Además, la disminución del aclaramiento de las mitocondrias disfuncionales puede contribuir a la deficiente respuesta frente al daño oxidativo que se observa en esta enfermedad.

3.5.6. Citoquinas inflamatorias

Las citoquinas inflamatorias modulan la inflamación aguda y la respuesta inmune, regulan el depósito de material extracelular, incrementan la permeabilidad vascular y tienen efectos profibróticos. Todos estos hechos son relevantes en la fisiopatología de la PEX.

- IL-6, IL-8: se ha observado un aumento de la expresión de estas citoquinas proinflamatorias en muestras de acuoso de pacientes con PEX en estadíos precoces de la enfermedad, pero no en estadíos tardíos (Zenkel, 2010).
- TNF- α : se han observado niveles elevados en la PEX.
- YKL-40: es una proteína inflamatoria que contribuye a la disfunción endotelial y aterosclerosis. Sus niveles son más elevados en pacientes con PEX (Turkyilmaz, 2013).

La alteración en la expresión de marcadores inflamatorios se observa en varias enfermedades vasculares y neurodegenerativas, lo cual deja abierta la cuestión de si la inflamación crónica contribuye al desarrollo de la PEX o se trata de una respuesta secundaria al proceso de la enfermedad (Takai, 2012; Sawada, 2010).

3.5.7. Hipoxia

La oclusión de los vasos iridianos con material PEX y la degeneración de las células vasculares son hechos que se observan frecuentemente en pacientes con PEX. Estos cambios conducen a una hipoperfusión del iris e hipoxia de la cámara anterior, provocando neovasos en el iris (Helbig, 1994). En cultivos celulares experimentales, se ha demostrado que en condiciones hipóxicas existe una desregulación en la expresión de LOXL1 (Zenkel, 2011).

La expresión alterada de varias moléculas vasorreguladoras puede contribuir a los cambios isquémicos de la PEX.

- Endotelina 1: se trata de un potente vasoconstrictor que modula el flujo sanguíneo y puede producir isquemia cuando aumenta su expresión. Pacientes con PEX presentan niveles elevados de esta molécula, en comparación con pacientes control (Koliakos, 2004).
- Óxido nítrico y VEGF: los pacientes con PEX presentan incrementos en las concentraciones de estas moléculas. (Borazan, 2010).

3.5.8. Factores ambientales

El fenotipo es el resultado de la interacción entre genética y medio ambiente. Además de la influencia genética expuesta anteriormente en esta sección, existe cada vez mayor evidencia de que los factores ambientales contribuyen al riesgo de desarrollar PEX.

- Exposición a la luz ultravioleta (UV). Estudios epidemiológicos sugieren que la geografía y el aumento de la exposición a la luz UV juegan un papel en el desarrollo de la PEX. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en una población que residía en latitudes altas

de EEUU, con un número elevado de días soleados y frías temperaturas, se demostró que dicha población presentaba mayor riesgo de desarrollar PEX (Stein, 2011). En un estudio casos-control realizado en EEUU e Israel, concluyó que aquellos individuos que vivían en latitudes más altas, que durante los meses de verano pasaron más tiempo a la intemperie a lo largo de su vida y que habían trabajado en el mar o en la nieve, presentaban mayor riesgo de desarrollar PEX (Pasquale, 2014). Sin embargo, los resultados son contradictorios. Así, los esquimales son la única población que no presentan PEX de forma documentada. Sin embargo, la enfermedad es muy prevalente en la población de Laponia, que se encuentra en la misma latitud (Forsius, 1973). Las personas que viven en latitudes más bajas desarrollan el síndrome a edades más tempranas, mientras que aquellos que viven en latitudes altas presentaron mayor prevalencia de PEX en dos series (Mohammed, 1986; Kozobolis, 1997), pero no en una tercera serie (Forsius, 1979).

- Factores dietéticos. Niveles elevados de ingesta de folatos se asocian a menor riesgo de desarrollo de PEX, mientras que el aumento de consumo de café (más de tres tazas diarias) incrementa el riesgo (Kang, 2014a; Pasquale, 2012). Aunque no se conozca el mecanismo exacto, la baja ingesta de folato y el elevado consumo de café contribuyen a la patogénesis de la PEX mediante el aumento de niveles séricos de homocisteína.
- Color del iris. Un estudio demostró que la PEX era más prevalente en ojos con iris azul que en ojos con iris marrón (Konstas, 1996).
- Virus herpes simple tipo 1. Detorakis y cols detectaron la presencia de este virus mediante reacción en cadena de polimerasa en 13,8% de las muestras de iris y cápsula anterior del cristalino de pacientes PEX, frente al 1,8% de los controles (Detorakis, 2002).
- Queratoplastia penetrante. Se ha visto que algunos pacientes jóvenes sometidos a queratoplastia penetrante de donantes de mayor edad, han desarrollado síndrome PEX (Horven, 1967; Küchle, 1992).

3.6. ASOCIACIONES OCULARES Y SISTÉMICAS

3.6.1. Catarata

En 1917, Lindberg fue el primer autor que publicó que la PEX produce cataratas (Lindberg, 1917). Desde entonces otros estudios han hablado de esta relación aunque también la catarata puede derivar de la edad avanzada de estos pacientes. Sin embargo, en ojos con PEX unilateral la aparición de cataratas es dos veces más frecuente que en el ojo contralateral sin ella. También se ha visto que el tipo de catarata es similar a la catarata senil, en donde es más frecuente la opacificación nuclear. Por último, las cataratas son más frecuentes en ojos con mayor cantidad de material PEX en su superficie.

3.6.1.1. Etiopatogenia

Son varios los factores que influyen en la aparición de la opacidad del cristalino en la PEX. Es sabido que el metabolismo del cristalino depende del humor acuoso. Una serie de cambios en el segmento anterior del ojo en estos casos como la vascularización del iris, la rotura de la barrera hematoacuosa y las alteraciones observadas en la composición del acuoso interfieren en el metabolismo del cristalino.

Además, también facilitan el desarrollo de catarata la isquemia ocular, la hipoxia del humor acuoso, el aumento de niveles de factores de crecimiento y la reducción de protección del acuoso frente a radiaciones UV.

3.6.1.2. Cirugía de la catarata PEX

La cirugía de la catarata PEX se asocia a las siguientes complicaciones:

➤ Complicaciones intraoperatorias

La cirugía de la catarata en ojos con PEX puede tener más complicaciones que en el ojo normal. Las causas son multifactoriales y derivadas de las distintas alteraciones del segmento anterior observadas en este síndrome, como la pupila estrecha, debilidad zonular y catarata dura. Entre las posibles complicaciones y dificultades con las que nos podemos encontrar, destacaríamos:

- Escasa dilatación pupilar: se debe a la isquemia del iris y a la despigmentación pupilar, factores que hacen que estos pacientes no respondan bien a los midriáticos.
- Rotura o desinserción zonular: se ha visto que la desinserción o rotura capsular es hasta 10 veces más frecuente que en ojos normales. Un estudio publicó que la catarata desarrollada (especialmente si está madura), la escasa o mínima dilatación pupilar con midriáticos, la edad avanzada de los pacientes, la facodonesis y la presencia de glaucoma son factores de riesgo para tener complicaciones con la zónula durante la intervención de cataratas (Moreno-Montañés, 1993).

➤ Complicaciones postoperatorias:

En el postoperatorio de la catarata PEX podemos observar las siguientes complicaciones:

- Inflamación postoperatoria. Puede ser más intensa que en otros pacientes que se intervienen de catarata y en algunos casos llega a producir membranas de fibrina. La causa se debe a la rotura de la barrera hematoacuosa que existe en estos ojos, especialmente en ojos con glaucoma.
- Opacificación de la cápsula posterior. La rotura de la barrera hematoacuosa y los restos corticales por una deficiente limpieza del material cortical pueden ser responsables de la mayor frecuencia de la opacidad de la cápsula posterior.

- Síndrome de contracción capsular. Se produce en parte por la debilidad zonular y en parte por la rotura de la barrera hematoacuosa; de forma típica, suele presentarse al poco tiempo de la cirugía de cataratas.
- Subluxación del anillo y saco capsular. Tal y como hemos mencionado anteriormente, la zonulopatía en estos ojos suele ser progresiva. Estudios estructurales muestran un depósito de material PEX sobre la zónula y el epitelio del cuerpo ciliar; además, se encuentran cambios degenerativos en la zónula. Esto motiva que puedan luxarse el saco y la lente intraocular a vítreo incluso varios años después de la cirugía de cataratas.

3.6.2. Glaucoma pseudoexfoliativo

La prevalencia del síndrome PEX en pacientes con glaucoma es significativamente mayor que en pacientes no glaucomatosos de la misma edad. Aproximadamente el 25% de los pacientes con PEX presentan PIO elevada y un tercio de ellos tienen glaucoma. Se ha estimado (Lindberg Society) que el síndrome PEX clínicamente detectable afecta aproximadamente a 60-70 millones de personas y por lo tanto habrá 5-6 millones de personas afectas de glaucoma PEX o lo que es lo mismo, el 10% de pacientes afectados de glaucoma en todo el mundo.

Moreno-Montañés y cols. examinaron a 546 pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto en una población del noroeste de España (Vigo). El 44,5% de los pacientes estudiados presentaban glaucoma PEX. Los niveles de PIO y los defectos de campo visual fueron mayores en pacientes con glaucoma PEX (Moreno-Montañés, 1990).

La fricción entre el iris y la superficie del cristalino origina una disrupción del epitelio pigmentario del iris a nivel del esfínter, con la concomitante dispersión de pigmento dentro de la cámara anterior. Las principales causas de la elevación de PIO son el bloqueo de la salida del acuoso por una combinación de pigmento y material PEX que se deposita en el espacio intertrabecular y por el material PEX en la malla yuxtacanalicular y por debajo del endotelio del canal de Schlemm.

3.6.2.1. Aumento de la resistencia de la salida del humor acuoso

Se han observado agregados de material PEX en las porciones anteriores del músculo ciliar, superficie interna de la malla trabecular, en el canal de Schlemm entre las paredes interna y externa y en la periferia del canal colector del acuoso, en su porción intraescleral (Schlötzer-Schrehardt, 1995). Se puede acumular material PEX en la malla trabecular bien por depósito pasivo por el humor acuoso o bien por producción local de PEX por las células endoteliales del canal de Schlemm. El acúmulo progresivo de material PEX en el espacio subendotelial da lugar a un marcado engrosamiento del tejido yuxtacanalicular, que es la zona de mayor resistencia a la salida del acuoso.

La cantidad de material PEX en el tejido yuxtacanalicular se correlaciona directamente con la presencia de glaucoma, grosor del tejido yuxtacanalicular, anchura del canal de Schlemm y

niveles de PIO e inversamente con el número de axones en el nervio óptico. Estos hallazgos sugieren que las medidas terapéuticas deben dirigirse a la zona yuxtacanalicular para poder obtener descenso de PIO a largo plazo.

Además de la obstrucción de la malla trabecular con material PEX y pigmento, el aumento de concentración de proteínas en el acuoso y la disfunción celular pueden contribuir a la subida de PIO. Varias enzimas de la familia de la fosfolipasa A2, que juegan un papel importante en el metabolismo de los fosfolípidos y homeostasis de las membranas, se encuentran significativamente disminuidas en la malla trabecular de pacientes con glaucoma PEX, en comparación con controles (Rönkkö, 2007). Estos hallazgos sugieren que las células de la malla trabecular de ojos con glaucoma PEX presentan anomalías en las funciones fisiológicas y una reducida protección frente al estrés oxidativo.

3.6.2.2. Aumento de pigmento en la malla trabecular

El aumento de pigmento en la malla trabecular se correlaciona con la presencia de material PEX. En pacientes con glaucoma PEX unilateral, el pigmento suele ser más denso en el ojo afecto. En ojos con glaucoma de ángulo abierto u ojos sin glaucoma, la presencia de pigmento suele ser menor. El daño glaucomatoso es habitualmente mayor en los ojos con más pigmento. Por último, la dispersión de pigmento y su depósito en la malla trabecular, pueden originar subidas agudas de PIO tras la dilatación farmacológica pupilar (Ritch, 2001).

3.6.2.3. Factores de riesgo independientes de la PIO

Aunque el glaucoma PEX es una enfermedad cuya lesión del nervio óptico es debida a un componente mecánico, existen algunos factores de riesgo PIO-independientes que pueden influir en el daño glaucomatoso. En un estudio prospectivo en pacientes con glaucoma PEX unilateral, cuya PIO era muy parecida durante el periodo de seguimiento, los cambios del nervio óptico solo tuvieron lugar en el ojo afecto; esto sugiere que la propia PEX puede actuar como factor de riesgo en la afectación del nervio óptico, independientemente de la PIO (Puska, 1999). El aumento de la elastosis del tejido conectivo de la lámina cribosa de ojos con PEX, pueden afectar la elasticidad tisular y aumentar el daño de las fibras del nervio óptico. La disminución de los niveles de LOXL1 en los tejidos puede predisponer a los cambios que se originan en la matriz extracelular que caracterizan al síndrome PEX, contribuyendo posiblemente al desarrollo de glaucoma en pacientes con PEX (Puska, 1999).

3.6.2.4. Cierre angular

El cierre angular también se asocia a la PEX. El bloqueo pupilar puede ocurrir por la combinación de sinequias posteriores, aumento de grosor y rigidez del iris y por movimientos del cristalino hacia anterior por debilidad zonular.

3.6.2.5. Pronóstico

El pronóstico de glaucoma PEX es más severo que el de GPAA. Los pacientes con PEX tienen el doble de probabilidad de convertir la hipertensión ocular en glaucoma y cuando el glaucoma está presente, de progresar (Bengtsson, 2005; Leske, 2003). El promedio de PIO es mayor en pacientes PEX normotensos que en la población general y la PIO al inicio de glaucoma PEX también es mayor que en el GPAA. Los pacientes con PEX presentan una mayor fluctuación de PIO a lo largo del día, mayor pérdida del campo visual y daño del nervio óptico, responden peor a la medicación, progresan más rápidamente, tienen mayor necesidad de intervención quirúrgica y presentan mayor proporción de ceguera.

3.6.2.6. Tratamiento

- Tratamiento médico: la mayoría de los oftalmólogos abordan el tratamiento médico con análogos de prostaglandinas y fármacos supresores del acuoso. Las prostaglandinas, aparte de disminuir la PIO, pueden interferir en el proceso de la enfermedad. El *latanoprost* ha demostrado que disminuye las concentraciones de TGF- β 1, MMP 2 y TIMP-2 en el humor acuoso de los pacientes con glaucoma PEX (Konstas, 2006). Los fármacos supresores del acuoso no interfieren en la liberación de pigmento ni en el bloqueo trabecular. Los agentes colinérgicos disminuyen la PIO por un doble mecanismo: por la limitación de los movimientos pupilares (acción sobre el esfínter pupilar) y por la facilitación de la salida del humor acuoso mediante la apertura de la malla trabecular (acción sobre el músculo ciliar).
- Trabeculoplastia con laser argón (ALT): es particularmente efectiva en ojos con PEX, sobre todo en estadios precoces. Aproximadamente un 20% de los pacientes desarrollan subidas elevadas de PIO dentro de los 2 primeros años tras el tratamiento (Ritch, 1983). La continua liberación de pigmento puede alterar el correcto funcionamiento de la malla trabecular tras ALT, hecho que se puede neutralizar con la administración de pilocarpina para minimizar los movimientos pupilares. La trabeculoplastia selectiva laser (SLT) necesita ser mejor evaluada antes de ser considerado alternativa a ALT.
- Trabeculectomía y esclerectomía profunda no perforante. Los resultados son comparables a los existentes de GPAA.

3.6.3. Enfermedades vasculares

El síndrome PEX es una elastosis sistémica en la que el material PEX está presente en órganos viscerales, piel, miocardio y pared vascular. La presencia de material PEX a nivel sistémico es independiente de la presencia de glaucoma PEX (Mitchell, 1997; Sekeroglu, 2008). Varias investigaciones realizadas en diferentes poblaciones mostraron asociación entre la PEX y enfermedades vasculares. Sin embargo, otros estudios no mostraron tal asociación (Tarkkanen, 2008; Topouzis, 2011).

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades vasculares asociadas a la PEX son clínicamente importantes pero no específicas de la presencia de PEX. En diversos estudios se ha demostrado que los pacientes con PEX presentan niveles elevados de homocisteína plasmática. Este hecho promueve el desarrollo de oclusiones venosas, como las oclusiones de venas retinianas (Holló, 2012).

Otras enfermedades sistémicas parecen estar relacionadas con la PEX son los microinfartos cerebrales, hipoacusia neurosensorial, accidente cerebrovascular (ACV), disfunción miocárdica e infarto de miocardio, estenosis de arteria renal, aneurismas aórticos (Schumacher, 2011; Djordevic-Jocic, 2012) y disección de aorta (Gone, 2012; Holló, 2010). Otros autores no han encontrado asociación entre síndrome PEX y enfermedades cardiovasculares (French, 2012).

En cuanto a la mortalidad, los estudios publicados no encontraron mayor mortalidad en pacientes con PEX y glaucoma PEX. Las investigaciones se realizaron en poblaciones de Escandinavia, Finlandia y EEUU, no demostrándose un aumento de mortalidad por enfermedades cardíacas ni por causas globales en pacientes con PEX y glaucoma PEX, en comparación con la población general (Astrom, 2007; Ringvold, 1997; Shrum, 2000; Svensson, 2014; Tarkkanen, 2008)

3.6.3.1. Mecanismos de desarrollo y empeoramiento de enfermedades vasculares en PEX

Las alteraciones vasculares sistémicas se desarrollan y progresan junto con las manifestaciones clínicas de la PEX. Los mecanismos bioquímicos subyacentes permanecen desconocidos. En el síndrome PEX existe un aumento de los marcadores de estrés oxidativo y un descenso de los niveles séricos de antioxidantes (Tanito, 2012). También se ha demostrado una alteración de la función endotelial vascular (Atalar, 2006). Se ha investigado la relación entre los polimorfismos del gen LOXL1 y enfermedades vasculares sistémicas (Holló, 2011). Holló evidenció la existencia de gran variabilidad de alelos entre pacientes con PEX (con y sin enfermedades cardiovasculares) y pacientes afectados de ACV en G153D y R141L. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los alelos cuando se compararon pacientes PEX con enfermedad cardiovascular (ECV) y pacientes PEX sin ECV. De forma similar, en el *Thessaloniki Eye Study*, no se encontró asociación entre polimorfismos de LOXL1 y enfermedades sistémicas en PEX y glaucoma PEX (Anastasopoulos, 2014). Estos resultados sugieren que los factores ambientales juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de las alteraciones vasculares sistémicas asociadas a PEX.

4. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La cardiopatía isquémica es un trastorno en que parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; surge de manera específica cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de él por dicha capa muscular. La causa más frecuente de isquemia del miocardio es el ataque aterosclerótico de una arteria epicárdica coronaria (o arterias) que baste para disminuir en una región la circulación sanguínea al miocardio y ocasionar una perfusión insuficiente de esa capa por parte de la arteria coronaria afectada (Harrison, 2009).

4.1. EPIDEMIOLOGÍA

La cardiopatía isquémica causa más muertes y discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados. Es la enfermedad más común, grave, crónica y peligrosa en éstos países. La cardiopatía isquémica guarda relación cercana con la alimentación a base de abundantes grasas y carbohidratos, el tabaquismo y la vida sedentaria. En EEUU y Europa occidental está aumentando entre los pobres, pero no entre los ricos (quienes han adoptado un estilo de vida saludable), en tanto que la prevención primaria ha retrasado esta enfermedad hasta etapas posteriores de la vida en todos los grupos socioeconómicos.

La obesidad, la resistencia insulínica y la diabetes mellitus (DM) tipo 2 están aumentando y constituyen factores de riesgo importantes para la cardiopatía isquémica. Ante la creciente urbanización en los países en desarrollo, ha aumentado con rapidez la prevalencia de factores de riesgo de cardiopatía isquémica en dichas regiones, al grado que el mayor número de casos de este tipo de cardiopatías aparece ahora en los países con poblaciones de bajos y medianos ingresos.

4.2. FISIOPATOLOGÍA

Como elemento básico para el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia del miocardio está el concepto de aporte y necesidad de oxígeno de dicha capa. En situaciones normales, en cualquier nivel de necesidad de oxígeno, el miocardio recibirá sangre en que abunde dicho gas para evitar la deficiencia de perfusión de los miocitos y la aparición de isquemia y de infarto. Los factores determinantes de la necesidad de oxígeno por parte del miocardio son la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio, así como la tensión parietal en éste. Para que el aporte de oxígeno sea suficiente se requiere que la capacidad oxífora de la sangre sea satisfactoria (lo que depende del nivel de oxígeno inspirado, la función pulmonar y la concentración y la función de hemoglobina), así como de un nivel adecuado de flujo coronario.

Al reducir la luz de las coronarias, la aterosclerosis limita el incremento correspondiente de la perfusión cuando aumenta la demanda, como sucede durante el ejercicio o la excitación. Cuando esta obstrucción luminal es pronunciada, disminuye la perfusión del miocardio incluso en estado basal. El flujo coronario también puede verse limitado por trombos, espasmos y,

pocas veces, por émbolos coronarios o por el estrechamiento de los orificios coronarios causado por aortitis sífilítica (Harrison, 2009).

También puede haber isquemia miocárdica cuando aumenta en exceso la demanda de oxígeno y cuando la circulación coronaria es limitada, como ocurre en la hipertrofia ventricular izquierda grave por estenosis aórtica. Este último cuadro puede manifestarse en su inicio como una angina casi idéntica a la causada por aterosclerosis coronaria, y en gran medida se debe a la isquemia subendocárdica. Cuando disminuye la capacidad oxífora de la sangre, como sucede en los casos de anemia o en presencia de carboxihemoglobina, si bien muy pocas veces origina isquemia miocárdica reduce el umbral isquémico en pacientes con obstrucción coronaria moderada.

4.3. ATEROESCLEROSIS CORONARIA

Las coronarias epicárdicas constituyen el sitio principal de la aterosclerosis. Los principales factores de riesgo de aterosclerosis son cifras altas de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) en plasma, las cifras reducidas de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) en plasma, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus. En la aterosclerosis se produce una alteración del endotelio vascular (control local del tono vascular, la conservación de una superficie antitrombótica y la disminución de la adherencia y la diapédesis de las células de la inflamación). Si se pierden estas defensas, la contracción, la formación luminal de coágulos y la interacción con los monocitos y las plaquetas de la sangre serán anormales. La interacción con monocitos a la larga origina acumulación en la capa subíntima de grasa, células de músculo liso, fibroblastos y matriz extracelular (esto es, placas ateroscleróticas), que aparecen a una velocidad irregular en distintos segmentos del árbol coronario epicárdico y con el tiempo ocasionan reducción segmentaria del área transversal.

Se observa también que las placas ateroscleróticas aparecen preferentemente en sitios de mayor turbulencia en el flujo coronario, como las ramificaciones en las arterias epicárdicas. Si la estenosis disminuye a la mitad el diámetro de una arteria epicárdica, se limitará la capacidad de aumentar el flujo para cubrir la mayor necesidad de oxígeno por el miocardio. Cuando el diámetro se reduce cerca de 80%, la circulación en reposo llega a disminuir. Si se reduce aún más el orificio estenosado puede disminuir el flujo coronario de manera notable y originar isquemia miocárdica.

La estenosis aterosclerótica segmentaria de las arterias epicárdicas se debe muy a menudo a la formación de una placa, cuya superficie puede romperse o mostrar erosión. Una vez que el contenido de la placa queda expuesto a la sangre se inician dos alteraciones importantes e interrelacionadas: la activación y agregación de las plaquetas y la activación de la cascada de coagulación, con lo cual se depositan cordones de fibrina. El trombo, compuesto de agregados plaquetarios y cordones de fibrina, atrapa los eritrocitos y reduce el flujo coronario, lo cual hace que surjan manifestaciones clínicas de isquemia del miocardio.

La localización de la obstrucción influye en la cantidad de miocardio que sufre isquemia y determina así la gravedad de las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, las obstrucciones

importantes de los vasos como la coronaria principal izquierda o la porción proximal de la coronaria descendente izquierda anterior son en especial peligrosas. A menudo, la estenosis coronaria y la isquemia miocárdica se asocian al desarrollo de vasos colaterales, sobre todo cuando la estenosis se produce de manera gradual. Cuando están bien desarrollados, estos vasos colaterales pueden proporcionar un flujo sanguíneo suficiente para poder mantener la viabilidad del miocardio en reposo, pero no en situaciones de aumento de la demanda.

4.4. CLASIFICACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

4.4.1. Cardiopatía isquémica asintomática (silente) y sintomática

Las pruebas de esfuerzo efectuadas en individuos asintomáticos pueden mostrar signos de isquemia asintomática, es decir, cambios electrocardiográficos inducidos por el ejercicio, que no van acompañados de angina; la angiografía coronaria de estos pacientes a menudo revela placas y obstrucción de la arteria coronaria que no se habían identificado antes. En las autopsias de individuos con obstrucción sin antecedentes ni manifestaciones clínicas de isquemia de miocardio a menudo se observan cicatrices macroscópicas de infarto en zonas irrigadas por arterias coronarias lesionadas, con o sin circulación colateral. La muerte súbita, a veces no precedida de episodio clínico alguno, es una forma frecuente de presentación de cardiopatía isquémica.

A diferencia de la fase asintomática de la cardiopatía isquémica, la fase sintomática se caracteriza por molestias torácicas causadas por angina o infarto agudo de miocardio. Una vez en la fase sintomática, el enfermo puede presentar un curso estable o progresivo, retroceder al estadio asintomático o morir de forma súbita.

4.4.2. Angina de pecho estable

Este síndrome clínico episódico se debe a isquemia miocárdica transitoria. Los varones constituyen alrededor de 70% de todos los pacientes con angina, y este porcentaje se incrementa entre individuos menores de 50 años.

➤ Historia clínica

El paciente típico con angina es un varón mayor de 50 años de edad o una mujer mayor de 60 años que se queja de una molestia en el tórax, que por lo general describe como sensación de pesadez u opresión. La angina es casi siempre de naturaleza creciente-decreciente, con una duración característica de 2 a 5 min y algunas veces se irradia hacia alguno de los hombros y a ambos brazos, sobre todo hacia las superficies cubitales del antebrazo y la mano. Otras veces se origina o se irradia hacia la espalda, la región interescapular, la base del cuello, la mandíbula, los dientes y el epigastrio.

Aunque los episodios de angina surgen por lo general en condiciones de esfuerzo físico (p. ej. ejercicio, prisas o actividad sexual) o durante las emociones (p. ej. estrés, angustia, miedo o frustración) y se alivian con el reposo, también pueden producirse en reposo y cuando el paciente se encuentra recostado (angina de decúbito).

La angina de esfuerzo casi siempre desaparece con el reposo en un lapso de 1 a 5 min e incluso con mayor rapidez cuando el reposo se combina con nitroglicerina sublingual.

El ECG de 12 derivaciones en reposo es normal en casi 50% de los pacientes con angina de pecho típica, pero algunas veces aparecen signos de un infarto antiguo de miocardio. Ciertas anormalidades de la repolarización como cambios del segmento ST y la onda T, hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción intraventricular son sugestivas de cardiopatía isquémica, pero son inespecíficas puesto que también ocurren en caso de trastornos pericárdicos, miocárdicos y valvulares.

4.4.3. Angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación de ST (SCASEST)

4.4.3.1. Definición

La angina inestable se define como angina de pecho o molestia isquémica equivalente que posee por lo menos una de las tres características siguientes: 1) surge durante el reposo (o con ejercicio mínimo) y suele durar más de 10 min; 2) es intensa y de comienzo reciente (es decir, durante las 4 a 6 semanas anteriores) y 3) su perfil es de intensificación constante (*in crescendo*) (es claramente más intensa, duradera o frecuente que antes). Se confirma el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación de ST si el individuo con el cuadro clínico de angina inestable termina por mostrar signos de necrosis del miocardio, que se refleja por un mayor nivel de los indicadores biológicos cardiacos.

4.4.3.2. Aspectos fisiopatológicos

Se han identificado cuatro procesos fisiopatológicos que pueden contribuir a la génesis de SCASEST:

- Rotura o erosión de la placa con un trombo no oclusivo sobreañadido, que constituye la causa más común.
- Obstrucción dinámica (por ej. espasmo coronario como ocurre en la angina variante de Prinzmetal)
- Obstrucción mecánica progresiva (p. ej. aterosclerosis coronaria de progresión rápida o reestenosis después de intervención coronaria percutánea)
- Angina inestable secundaria vinculada con una mayor necesidad de oxígeno por el miocardio, menor aporte de dicho gas, o ambos factores (p. ej. taquicardia, anemia)

4.4.3.3. Cuadro clínico inicial

El signo clínico más característico del SCASEST es el dolor de pecho de localización retroesternal típica o a veces en el epigastrio, y que a menudo irradia a cuello, hombro izquierdo o brazo izquierdo.

- Trazos electrocardiográficos. En la angina inestable, en 30 a 50% de los pacientes se observan depresión del segmento ST, elevación transitoria del mismo segmento, inversión de la onda T o las dos alteraciones simultáneamente, según la gravedad del cuadro inicial.
- Indicadores biológicos cardíacos. Los pacientes con angina inestable que tienen mayores niveles de indicadores biológicos de necrosis como creatincinasa (CK), y troponina (un indicador mucho más específico de necrosis del miocardio) están expuestos a mayor riesgo de muerte o de recurrencia del infarto de miocardio.

4.4.4. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST)

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las entidades que se diagnostica con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados en países industrializados. Al atender por primera vez a la persona con molestia isquémica aguda, el diagnóstico provisional es un síndrome coronario agudo. El ECG de 12 derivaciones es un elemento de importancia decisiva en el diagnóstico y la selección de pacientes, porque está en el centro de la vía de decisiones respecto al tratamiento. Permite diferenciar a los pacientes cuya manifestación inicial es la elevación del segmento ST, de aquellos cuyos síntomas iniciales no incluyen tal elevación. Se obtienen biomarcadores cardíacos en suero para diferenciar entre la angina inestable y el SCACEST y evaluar la magnitud del SCACEST.

4.4.4.1. Aspectos fisiopatológicos: participación de la rotura aguda de la placa aterosclerótica

Por lo común, el SCACEST surge cuando disminuye repentinamente el flujo de sangre por las coronarias después de que un trombo ocluyera una de estas arterias afectada por aterosclerosis. La estenosis de arteria coronaria de alto grado y de evolución lenta por lo general no desencadena SCACEST, porque con el tiempo se forma una abundante red colateral de vasos. Por lo contrario, surge SCACEST cuando se rompe la superficie de la placa aterosclerótica (y deja al descubierto su contenido y lo expone a la sangre), y en situaciones que facilitan la trombogénesis (locales o generales). En el sitio de rotura de la placa se forma un trombo mural y de este modo se ocluye la arteria coronaria afectada. Después de que en el comienzo se deposita una sola capa de plaquetas en el sitio de la placa rota, algunos agonistas estimulan la activación de los trombocitos (colágeno, difosfato de adenosina, adrenalina, serotonina). Una vez que los agonistas estimularon las plaquetas, se produce y libera tromboxano A2 (potente vasoconstrictor local), que activa todavía más las plaquetas y hay resistencia posible a la fibrinólisis.

La cascada de la coagulación es activada al quedar expuesto el factor hístico en las células endoteliales lesionadas en el sitio de la placa rota. Hay activación de los factores VII y X, lo que culmina en la conversión de protrombina en trombina y por consiguiente, la conversión de fibrinógeno en fibrina. En la reacción de amplificación que activa todavía más la cascada de coagulación, intervienen la trombina de fase líquida y la ligada a coágulos. Al final, la arteria coronaria afectada queda ocluida por un trombo que contiene agregados plaquetarios y cordones de fibrina.

4.4.4.2. Cuadro clínico inicial

Incluso en el 50% de los casos parece haber un factor desencadenante antes que se manifieste SCACEST, como sería el ejercicio vigoroso, el estrés emocional o algún trastorno médico o quirúrgico. La molestia inicial más frecuente en personas con SCACEST es el dolor, profundo y visceral. Sus características son semejantes a las de la angina de pecho, aunque suele ser más intenso y duradero. En forma típica, el dolor aparece en la zona central del tórax, en el epigastrio o en ambas regiones, y a veces irradia a los brazos. Puede comenzar cuando la persona está en reposo, pero si lo hace durante un periodo de ejercicio, no desaparecerá al interrumpir la actividad, a diferencia de lo que ocurre con la angina de pecho.

4.4.4.3. Resultados de laboratorio

La evolución del infarto del miocardio incluye estas fases cronológicas: 1) aguda (primeras horas a siete días); 2) recuperación o curación (7 a 28 días), y 3) cicatrización (29 días o más). Al evaluar los resultados de los métodos diagnósticos en caso de SCACEST, hay que tomar en consideración la fase cronológica del propio infarto.

4.4.4.3.1. Electrocardiograma

En la fase inicial de la etapa aguda, la oclusión total de una arteria epicárdica produce elevación del segmento ST. Muchos pacientes que tienen como manifestación inicial elevación del segmento ST, evolucionan y al final presentan ondas Q en el ECG.

4.4.4.3.2. Marcadores cardíacos en suero

El tejido miocárdico ya necrótico después de SCACEST libera a la sangre grandes cantidades de proteínas llamadas marcadores cardíacos. El perfil cronológico de la liberación de proteínas asume importancia en el diagnóstico, pero las estrategias actuales de reperfusión urgente obligan a tomar una decisión (basada en gran medida en una combinación de signos clínicos y ECG) antes de que el médico disponga de los resultados de estudios hemáticos que le llegarán del laboratorio central.

- Las troponinas T e I cardioespecíficas. Normalmente no se detectan en sangre de sujetos sanos, pero después de SCACEST pueden alcanzar un nivel 20 veces mayor (o más) que el límite superior de referencia (la cifra más alta observada en 99% de la población de “referencia” que no presenta infarto del miocardio); por tal razón, la medición de troponinas es de enorme utilidad diagnóstica, y en la actualidad son los marcadores bioquímicos preferidos de isquemia miocárdica. Las troponinas cardíacas son particularmente útiles si se tiene la sospecha clínica de una lesión de músculo de fibra estriada o un infarto pequeño de miocardio que quizá quede por debajo del límite de detección de las mediciones de creatin quinasa; por ello, asumen valor particular para diferenciar la angina inestable, de SCACEST. Los niveles de troponinas T e I pueden persistir en el rango alto durante 7 a 10 días después del infarto de miocardio con elevación del segmento ST.
- La concentración de fosfoquinasa de creatina (CK) aumenta en término de 4 a 8 horas y por lo general se normaliza entre las 48 y 72 horas. Un inconveniente neto de la medición de CK total es que no es específica de SCACEST, dado que dicha cinasa puede aumentar en casos de enfermedad o traumatismos de músculos de fibra estriada, incluidas las inyecciones intramusculares. La isoenzima MB de CK tiene la ventaja, en comparación con la medición de CK total, de que no aparece en concentraciones significativas en tejidos extracardiacos y por ello es mucho más específica.

5. METODOS DE DIAGNÓSTICO DE CARDIOPATIA ISQUEMICA ASINTOMÁTICA/SILENTE

5.1. PRUEBA DE ESFUERZO ELECTROCARDIOGRÁFICA

El ejercicio es un estrés fisiológico usado para detectar anormalidades cardiovasculares no presentes en reposo y para determinar una adecuada función cardíaca. El test de esfuerzo es uno de los exámenes no invasivos realizados con mayor frecuencia para estudiar a pacientes con sospecha de cardiopatía coronaria y determinar el pronóstico y capacidad funcional en pacientes con enfermedad coronaria ya probada.

5.1.1. Bases fisiológicas de la prueba de esfuerzo

Durante el ejercicio se produce un aumento de los requerimientos de oxígeno por parte del músculo esquelético y cardíaco (aumento de la demanda), lo que desencadena mecanismos para aumentar la oferta de oxígeno, la que aumenta hasta 10 veces el valor basal.

Los factores que contribuyen al consumo de oxígeno se explican por la fórmula de Fick, donde Fc es frecuencia cardíaca, Gs gasto sistólico y D_{avO_2} diferencia arteriovenosa de oxígeno.

$$VO_2 = F_c \times G_s \times D_{avO_2}$$

INTRODUCCIÓN

El aumento del aporte de oxígeno se consigue elevando el gasto cardíaco y la diferencia arteriovenosa de oxígeno. El gasto sistólico aumenta con el ejercicio 5-6 veces, debido a un aumento en la Fc y del volumen de eyección o volumen sistólico.

El incremento del volumen sistólico durante el ejercicio se debe a que hay un aumento del volumen de llenado o diastólico, al tiempo que aumenta la contractilidad y el flujo coronario. La Fc y la presión arterial sistólica aumentan paulatinamente con el ejercicio hasta llegar al esfuerzo máximo donde se estabilizan; en cambio, la presión diastólica se mantiene o disminuye por vasodilatación periférica. Con el ejercicio se incrementa el consumo de oxígeno hasta un límite, en el cual a pesar de aumentar la carga de trabajo, el consumo de oxígeno no se modifica (consumo máximo de O₂ o VO₂ máx) y es el índice que mide con mayor exactitud la capacidad funcional de un individuo. La diferencia arteriovenosa de oxígeno aumenta con el ejercicio, por una redistribución del gasto cardíaco y por una mayor extracción tisular de oxígeno.

Si hay isquemia miocárdica por obstrucción del flujo coronario, no evidente en reposo, durante el ejercicio se hace manifiesta a través de alteraciones electrocardiográficas, al producirse un aumento en la demanda de oxígeno y no así de la oferta por existir obstrucción coronaria. El desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno produce hipoxia tisular, que lleva a una glucólisis anaeróbica con acumulación de ácido láctico y descenso del pH y acidosis metabólica. Esta acidosis produce una alteración en el transporte del calcio, lo que significa en un principio una disminución de la relajación ventricular (disfunción diastólica) y posteriormente una disminución de la contractilidad miocárdica (disfunción sistólica). Estas alteraciones en el metabolismo tisular y en la contractilidad ocurren en ausencia de síntomas. La alteración de la función ventricular produce dilatación y aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, lo que hace que disminuya el flujo sanguíneo al subendocardio, se manifiesten las alteraciones electrocardiográficas y posteriormente aparezca el dolor anginoso.

5.1.2. Indicaciones de la prueba de esfuerzo:

- Diagnóstico de cardiopatía isquémica en sujetos con clínica sugestiva
- Estratificación de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria probable o conocida, como primera evaluación para determinar aquellos pacientes de alto riesgo que deben ir a estudio posterior con coronariografía y los pacientes que han cambiado en forma significativa su status clínico.
- Después de un IAM: para evaluación pronóstica, prescripción de actividad física o incorporación a un programa de Rehabilitación Cardíaca y evaluación de terapia médica.
- Post revascularización miocárdica (angioplastia coronaria o cirugía de *by pass* coronario): si reaparecen síntomas sugerentes de isquemia y para prescripción de actividad física o incorporación a un programa de rehabilitación cardíaca.

5.1.3. Contraindicaciones del test de esfuerzo:

Son contraindicaciones absolutas para realizar una prueba de esfuerzo los dos siguientes días al episodio de infarto agudo de miocardio, la angina inestable no estabilizada con terapia médica, la estenosis aórtica severa sintomática, la insuficiencia cardíaca descompensada, las arritmias ventriculares graves, la miocarditis, la pericarditis y la disección aórtica aguda.

5.1.4. Tipos y protocolos de pruebas de esfuerzo

Las pruebas de esfuerzo más comunes son las realizadas en cicloergómetro y en cinta rodante o *treadmill*, siendo esta última de uso más generalizado.

La prueba de esfuerzo en cinta rodante consiste en hacer caminar al paciente sobre una cinta rodante que aumenta en velocidad y pendiente según el protocolo utilizado. El más popular es el protocolo de Bruce, en el que cada tres minutos se aumenta la velocidad y pendiente, siendo bien tolerado por la mayoría de los pacientes (Mark, 1987). En pacientes de edad avanzada o con muy poca capacidad física, pueden usarse otros tipos de protocolos, donde la duración del ejercicio es mayor, las cargas de trabajo iniciales menores y el incremento de éstas de forma más paulatina.

La ergometría se suspenderá porque se han alcanzado los objetivos de la prueba (se alcanza la frecuencia cardíaca máxima teórica, FCMT) o porque hay signos clínicos y electrocardiográficos que hacen recomendable no continuarla por seguridad del paciente. Entre estos últimos podemos nombrar los siguientes: agotamiento físico, angina progresiva, mareos o inestabilidad, descenso progresivo de la presión arterial, elevación excesiva de ésta (>250/130mmHg), alteraciones del ritmo importantes, depresión del ST >4 mm o ascenso del ST >2 mm en ausencia de infarto previo. La prueba se considera válida si se alcanza la frecuencia cardíaca máxima teórica, que se calcula: $220 - \text{edad}$ o el 85% de FCMT.

5.1.5. Interpretación de la prueba de esfuerzo

5.1.5.1. Criterios de positividad de isquemia miocárdica

Es criterio de positividad clínica la aparición de dolor anginoso durante la prueba de esfuerzo y positividad eléctrica la presencia de cambios electrocardiográficos.

Una prueba se considera positiva si hay un descenso del segmento ST igual o mayor a 1 mm, medido a los 80 mseg desde el punto J (unión del complejo QRS con el segmento ST)(Figura 4). También puede ocurrir, con mucha menor frecuencia, ascenso igual o mayor a 1 mm y en ausencia de infarto de miocárdico previo, traduce espasmo coronario o enfermedad coronaria grave

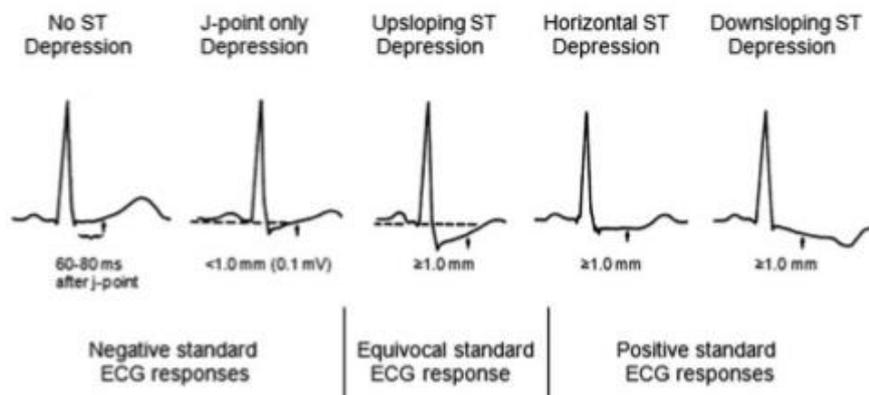


Figura 4. Definición de descenso del segmento ST durante el ejercicio. Se considera una respuesta positiva la depresión horizontal o en bajada $\geq 1,0$ mm. Una depresión ascendente del ST $\geq 1,0$ mm se considera falso positivo. Toda depresión de ST < 1 mm se define como prueba negativa (Fletcher, 2013)

La aparición de síntomas como disnea o fatiga muscular desproporcionadas al esfuerzo realizado, puede ser expresión de un gasto inadecuado. Si la frecuencia cardíaca o la presión arterial no se elevan acordes con el nivel de esfuerzo realizado, se debe sospechar la existencia de cardiopatía coronaria severa con alteración en la función ventricular.

La presión arterial debe aumentar con el esfuerzo al menos 10 mmHg y superar los 110 mmHg. La hipotensión de esfuerzo se considera un signo de pronóstico desfavorable.

5.1.5.2. Valoración de la capacidad física

La forma más útil de definir la capacidad funcional es determinando el consumo máximo de oxígeno durante la ergometría, pero es de compleja medición como para hacerlo rutinariamente. Desde el punto de vista práctico, es útil la determinación indirecta del consumo de oxígeno mediante diferentes tablas que permiten efectuar el cálculo, a partir del sexo, edad, nivel de entrenamiento, etapa del esfuerzo alcanzada de un determinado protocolo, etc.

Otra forma de conocer el estado funcional de la persona, es conociendo el gasto energético realizado, en equivalente metabólico (MET). Una persona sana, en reposo consume 200-300 ml de O₂/min, siendo 1 MET igual a 3,5 ml O₂/kg/min. Así, un individuo sedentario puede alcanzar 9-11 MET, mientras que sanos no sedentarios pueden llegar a 16 MET. Los valores inferiores a 5 METs indican baja capacidad funcional, mientras que los valores superiores a 8 METs indican buena capacidad funcional (Myers, 2002; Roger, 1998; Mark, 1991).

Otro de los índices relacionados con la capacidad funcional, es el cálculo del doble producto, producto de la presión arterial sistólica máxima alcanzada por la frecuencia cardíaca al final del máximo esfuerzo.

5.2. PRUEBA DE ESTRÉS FARMACOLÓGICA

En sujetos que no pueden realizar ejercicio físico (enfermedad vascular periférica, alteraciones motoras, enfermedades neurológicas etc) se pueden utilizar varios agentes farmacológicos que inducen un desajuste de la demanda de oxígeno por parte del miocardio, en ausencia de ejercicio. Los medicamentos que se utilizan son la *dobutamina* y los agonistas selectivos del receptor de adenosina A2. (Fletcher, 2013)

- *Dobutamina*: es un agente adrenérgico que aumenta la demanda de oxígeno por parte del miocardio aumentando la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La *dobutamina* se administra en una infusión intravenosa y su dosis aumenta progresivamente cada 3 minutos. Se realiza monitorización de ECG, frecuencia cardíaca y presión arterial en cada estadio.
- Agonistas selectivos del receptor de adenosina A2a: la *adenosina*, *dipiridamol* y *regadenoson* provocan vasodilatación coronaria en arterias epicárdicas normales. Las arterias coronarias con estenosis significativa presentan una vasodilatación para poder mantener el flujo coronario. Tras la infusión del fármaco, estas arterias estenosadas presentan menor vasodilatación que las arterias sanas.

5.3. ESTUDIO DE IMAGEN DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

El estudio de imagen de la perfusión miocárdica durante el estrés se puede realizar mediante la técnica SPECT (*single-photon emission computed tomography*) o PET (*positron emission tomography*). En la actualidad se utiliza más la técnica SPECT que el PET, por su facilidad técnica y por tener mejor valor pronóstico. La técnica SPECT emplea los radioisótopos tecnecio-99 sestamibi, Tc-99-tetrofosmin y talio-201. En el PET se utilizan Rubidio-82 y amonio N-13.

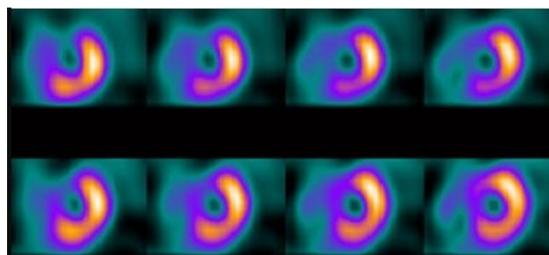


Figura 5. SPECT que muestra infarto no transmural con isquemia. www.cardiologosguadalajara.com

Una vez que el radioisótopo es inyectado intravenoso, la exploración se realiza en reposo, inmediatamente después del ejercicio o 1-2 minutos antes del final de la infusión del fármaco de estrés, dependiendo del enfoque diagnóstico. Las imágenes de perfusión del miocardio en reposo y durante el ejercicio se muestran en cortes tomográficos. Los defectos de perfusión que están presentes durante el ejercicio pero no en reposo, indican isquemia miocárdica (Figura 5). Los defectos que aparecen durante el ejercicio y permanecen en reposo, sugieren isquemia miocárdica previa (Fletcher, 2013).

5.4. ECOCARDIOGRAFÍA

En la prueba de esfuerzo ecocardiográfica, las imágenes se obtienen 1-2 minutos tras la prueba, ya que las anomalías de la motilidad de la pared vascular se resuelven rápidamente después del ejercicio. En la prueba farmacológica las imágenes se obtienen en situación basal, tras la infusión de dobutamina a baja dosis, dosis máxima y en la recuperación.

Las imágenes obtenidas en diferentes fases de la prueba de esfuerzo se comparan detalladamente. En situación normal la contractilidad del miocardio aumenta con el ejercicio, mientras que la isquemia causa hipocinesia, acinesia o discinesia de los segmentos afectados. Un ecocardiograma de esfuerzo o estrés se considera positivo si aparecen anomalías de la motilidad de la pared miocárdica durante el ejercicio, cuando previamente la motilidad era normal (Fletcher, 2013).

5.5. RESONANCIA MAGNÉTICA DEL CORAZÓN Y TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

Los avances tecnológicos en imagen de resonancia magnética (RM) y tomografía computerizada han propiciado la utilización de estas técnicas para obtener imágenes del corazón. La RM cardíaca tras infusión de vasodilatadores para valorar la perfusión miocárdica y tras la infusión de dobutamina para valorar disfunción del miocardio es una técnica que se emplea de rutina en centros especializados.

6. RIESGO CARDIOVASCULAR Y TABLAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO

La prevención de enfermedad cardiovascular se define como una serie de acciones coordinadas, bien a nivel poblacional o individual, dirigidas a eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad relacionada con dichas ECV.

Existen varios sistemas para valorar el riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes aparentemente sanos: Framingham, SCORE, ASSIGN, Q-risk, PROCAM, CUORE, the Pooled Cohort Equations, Arriba, Globorisk etc. Desde 2003 las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular recomiendan utilizar el sistema SCORE, por estar basado en una gran cohorte de la población Europea (Piepoli, 2016).

6.1. LA IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN DEL RCV

La prevención de enfermedad cardiovascular se define como una serie de acciones coordinadas, tanto a nivel poblacional como individual, dirigidas a eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad relacionada con dichas enfermedades (Piepoli, 2016). A pesar de la disminución de los casos de eventos cardiovasculares los últimos años, la ECV sigue siendo la

primera causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados (Moran, 2012). La mortalidad ajustada por edad debido a enfermedad arterial coronaria ha disminuido desde la década de los 80, sobre todo en zonas de mayor prevalencia. Hoy en día los ratios de enfermedad coronaria en varios países de Europa han disminuido a la mitad respecto a la década de los 80, gracias a las medidas preventivas que se han adaptado, entre ellas la legislación del tabaco. Sin embargo, existen diferencias entre países y varios factores de riesgo, particularmente la obesidad (Finucane, 2011) y la diabetes mellitus (Danaei, 2011), que han aumentado de manera sustancial. Si se cumplieran las medidas de prevención de una forma muy estricta, la prevalencia de ECV se reduciría notablemente (Cooney, 2011). La prevención se debe llevar a cabo a nivel poblacional, promoviendo hábitos de vida saludables y a nivel individual, sobre todo en aquellos pacientes con riesgo elevado de ECV o ECV ya establecida, evitando hábitos de vida no saludables (dieta desequilibrada, tabaquismo, sedentarismo). La prevención es efectiva: evitando los hábitos de riesgo para la salud, se prevendrían al menos 80% de eventos cardiovasculares y 40% de los casos de cáncer (Liu, 2011; NICE Public Health Guidance).

Las guías actuales de prevención de ECV recomiendan valorar el riesgo CV total (riesgo de mortalidad + riesgo de sufrir un evento cardiovascular). La aterosclerosis es el producto de varios factores de riesgo. La prevención de ECV en un individuo, se debe adaptar el riesgo CV total individual: a mayor riesgo, más intensa deberá ser la acción adoptada (Piepoli, 2016).

Los individuos con mayor riesgo CV son los que más se benefician de las medidas adoptadas para reducir el riesgo. Sin embargo, la mayoría de las muertes en una comunidad ocurren en gente de menor riesgo CV, simplemente, porque este grupo de individuos es mayor que aquellos con alto riesgo CV. Así, las estrategias encaminadas para la gente de alto riesgo CV deben ser implementadas con medidas de salud pública para fomentar hábitos de vida saludables y reducir los niveles de factores de riesgo CV.

Un *screening* o despistaje consiste en la identificación de una enfermedad desconocida, o como en este caso, la identificación de la existencia de un RCV elevado en individuos asintomáticos. Un *screening* se puede llevar a cabo a nivel individual (consiste en calcular el RCV en un paciente que acude a su médico por cualquier otro motivo) o a nivel poblacional, dentro de un programa de *screening*.

Un metaanálisis (Sis Moss, 2014) demostró que las acciones dirigidas a controlar la presión arterial, niveles de colesterol, índice de masa corporal y hábito tabáquico fueron efectivas al reducir los eventos vasculares, especialmente en pacientes de alto RCV. Un estudio (Jorgensen, 2014) que valoraba el RCV en la población general observó que a pesar de mejorar los factores de riesgo, no tenía impacto en la reducción de los eventos vasculares en la población general. Una revisión Cochrane (Ebrahim, 2011) de varios ensayos clínicos que analizaron las recomendaciones para modificar los factores de RCV concluyó que la mejoría de los factores de RCV fue modesta y las intervenciones encaminadas para reducir dichos factores de RCV no redujeron la mortalidad total/por causa cardiovascular en la población general, pero sí redujeron la mortalidad en grupos de hipertensos o diabéticos de alto RCV. A pesar de que se haya documentado en varias ocasiones los beneficios de tratar enfermedades asintomáticas como la hipertensión arterial (HTA), diabetes o hiperlipidemia y la reducción de la morbi-

mortalidad, una revisión Cochrane (Krogsboll, 2012) concluyó que los chequeos de salud general (que incluían el *screening* de los factores RCV) no reducían la morbi-mortalidad global ni por eventos vasculares. Sin embargo, la mayoría de los estudios que formaban parte de estas revisiones fueron realizados 3 ó 4 décadas antes, por lo que las intervenciones en los factores de RCV no estaban actualizadas. Tal vez la aplicación del tratamiento médico, además de las modificaciones del estilo de vida mejorarían los resultados de los ensayos clínicos.

La mayoría de las guías recomiendan realizar una mezcla de *screening* oportunista y sistemática (Perk, 2012; National Institute for Health and Care Excellence, 2012; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2011). El *screening* en pacientes con bajo RCV no es demasiado efectivo en la reducción del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Los costes de estas intervenciones son altos y es preferible orientar los recursos a la gente con mayor RCV o con enfermedad cardiovascular establecida.

Las guías recomiendan valorar el RCV en aquellos individuos o poblaciones que pueden tener un RCV elevado, como es el caso de historia familiar de enfermedad cardiovascular a edades tempranas. No se recomienda la valoración sistemática en hombres menores de 40 años y mujeres menores de 50 sin antecedentes conocidos de presencia de factores de RCV, debido al bajo coste-efectividad. La guía europea en enfermedades cardiovasculares (Piepoli, 2016) recomienda valorar el RCV en hombres mayores de 40 años y en mujeres mayores de 50. La valoración del riesgo no es estático, es decir, se debe reevaluar periódicamente (cada 5 años por ejemplo).

6.2. TABLAS DE RCV SCORE

La Sociedad Europea de Cardiología, en 1994 desarrolló unas tablas de riesgo desde un concepto pionero de Anderson (Anderson, 1991). Estas tablas incluían la edad, sexo, hábito tabáquico, niveles séricos de colesterol y la presión arterial sistólica para estimar el riesgo a 10 años de sufrir un evento cardiovascular fatal o no fatal. Después de varias modificaciones, se presentaron las tablas SCORE, que son las que recomienda a día de hoy la Sociedad Europea de Cardiología para estimar el riesgo individual a 10 años de un evento CV fatal o no fatal. Las tablas SCORE han sido diseñadas para estimar el riesgo en las poblaciones de alto y bajo riesgo de Europa. Su aplicabilidad en poblaciones no caucásicas no ha sido analizada (Piepoli, 2016).

6.2.1. Riesgo fatal y no fatal

El sistema SCORE estima el riesgo a 10 años de un evento aterosclerótico fatal (estima la mortalidad). Este sistema incluye todos los códigos de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) relacionadas con la aterosclerosis, entre ellas cardiopatía isquémica, ictus o aneurismas abdominales. Los datos de SCORE indican que el riesgo total de un evento cardiovascular es tres veces mayor que el riesgo fatal en el caso de los hombres; es decir, un riesgo SCORE para un evento fatal del 5%, se traduce en un riesgo total (fatal y no fatal) del

15%. El multiplicador es de 4 en el caso de las mujeres y de algo menor de 3 en personas mayores, en quienes la probabilidad de que un primer evento cardiovascular sea fatal es mayor.

6.2.2. Cómo utilizar las tablas de estimación de riesgo

Las tablas SCORE se aplican en gente aparentemente sana; no están indicadas en aquellos con enfermedad CV establecida o enfermedad renal crónica, quienes precisan un control estricto de los factores de RCV.

Hay que aplicar a cada país la tabla de riesgo correspondiente (ver países de riesgo bajo, alto y muy alto). Se debe tener en cuenta que las tablas de alto riesgo pueden infraestimar el riesgo de los países de muy alto riesgo CV.

Para estimar el riesgo de muerte por un evento CV a 10 años, hay que seleccionar el sexo del paciente, hábito tabáquico y el rango de edad más aproximado. Dentro de la tabla, se busca el nivel de presión arterial y colesterol total de esa persona. El riesgo estimado se debe ajustar hacia arriba si el paciente se acerca al próximo rango de edad.

No existe un umbral de riesgo a partir del cual se inicie algún tipo de intervención (dieta, tratamiento farmacológico etc), pero la intensidad de asesoramiento o consejos se debería incrementar al aumentar el riesgo. El efecto de la intervención sobre la probabilidad absoluta de sufrir un evento CV mortal aumenta al subir el riesgo; es decir, el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento, disminuye cuando el riesgo es mayor.

- Personas de riesgo bajo-moderado (SCORE calculado <5%): se debe aconsejar sobre estilo de vida saludable para mantener el mismo rango de riesgo.
- Personas de alto riesgo (SCORE calculado 5-10%): intensificar consejos sobre hábitos de vida y pueden ser candidatos a tratamiento farmacológico.
- Personas de muy alto riesgo (SCORE >10%): suelen necesitar tratamiento farmacológico. En personas mayores de 60 años, los umbrales de riesgo se deben interpretar de una forma más laxa, ya que la edad de riesgo suele rondar los mismos niveles, incluso cuando otros factores de RCV son normales. Es decir, se debería evitar el uso indiscriminado de tratamiento farmacológico en pacientes mayores de 60 años que superen el umbral de riesgo del 10%.

6.3. TABLAS DE CÁLCULO DE RCV APROBADAS PARA LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

6.3.1. REGICOR

REGICOR, que nació como Registre Gironí del COR, agrupa a más de 50 investigadores de los grupos de investigación EGEC y CARIN del IMIM de Barcelona, del Servicio de Cardiología del Hospital Josep Trueta y la Unidad de Investigación en Atención Primaria de Girona. Desde el año 1978 investiga la distribución de la cardiopatía isquémica, sus factores de riesgo en la población y la mejor forma de prevención.

La función de riesgo cardiovascular de Framingham se impuso como un instrumento para ordenar el cribado del riesgo cardiovascular en los años noventa en todo el mundo. La adaptación de la ecuación de Framingham en la tasa de acontecimientos y la prevalencia de factores de riesgo de la población de Girona, proporcionaron estimaciones muy próximas al número de casos reales observados en hombres y mujeres en Girona (Marrugat, 2003). Se estudió su validez en el estudio VERIFICA (Marrugat, 2007) y más tarde en la cohorte REGICOR iniciada en 1995-2000.

Estas tablas se han adaptado a las características de la población española mediante un proceso de calibración bien contrastado y posteriormente se han validado. Permiten estimar el riesgo de un acontecimiento coronario (angina, infarto de miocardio con o sin síntomas, mortal o no) a 10 años. Para estimar el riesgo debe seleccionarse la tabla correspondiente a la presencia o ausencia de diabetes, el consumo de tabaco, el sexo y la edad del paciente. A continuación debe buscarse la intersección de su presión arterial sistólica y diastólica con su colesterol total buscando la columna de valor central ± 20 mg/dL ($\pm 0,5$ mmol/L) que incluya el valor deseado. El valor inscrito en la casilla hallada por este procedimiento indica el riesgo a 10 años, y el fondo pertenece al código de colores cuya leyenda se encuentra al pie de las tablas. Si se dispone del valor del colesterol de HDL puede corregirse el riesgo hallado multiplicándolo por 1,5 si está por debajo de 35 y por 0,5 si está por encima de 59. La lectura es directa si el valor se encuentra entre 35 y 59 mg/dL.

Los datos de los estudios de validación (Marrugat, 2007) indican que REGICOR es la más válida de las funciones de riesgo disponibles en España para población de 35 a 74 años. Predice adecuadamente la tasa real de acontecimientos coronarios a 5 años en población de toda España.

6.3.2. ERICE

Se trata de una nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. Esta ecuación se publicó en el año 2015 con el objetivo de evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular que permitiera predecir con exactitud el riesgo individual total de ECV en la población de España (Gabriel, 2015).

6.3.2.1. Orígenes de los datos

El proyecto ERICE (Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española) incluyó siete estudios de cohorte de base poblacional realizados en diferentes zonas geográficas de España. Se creó una base de datos colaborativa conjunta con los datos individuales de todos los participantes de esas siete cohortes. En este análisis solo se incluyó a individuos mayores de 30 años de edad y sin ECV en la situación basal.

6.3.2.2. Medición y definición de los factores de RCV

Se evaluaron los factores de riesgo de ECV en el examen basal. La base de datos común final incluyó las siguientes variables en estudio: edad, sexo, lugar de residencia, índice de masa corporal, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), consumo de cigarrillos, colesterol total en suero, glucemia en ayunas o aleatoria y antecedentes personales de HTA, DM, hipercolesterolemia y tratamiento farmacológico de la hipertensión, DM e hipercolesterolemia. Para la elaboración de los valores de Cox, las variables independientes se clasificaron de la siguiente forma: la edad se agrupó por categorías de 10 años, excepto para las mujeres menores de 50 años, ya que en este grupo de edad hubo pocos eventos cardiovasculares. La PAS se clasificó en las siguientes categorías: <140, 140-159, 160-179 y ≥ 180 mmHg. Las categorías de colesterol total (CT) establecidas fueron: <5,2; 5,2-6,4; 6,5-7,7 y $\geq 7,8$ mmol/l. El tabaquismo se valoró clasificando a los pacientes como no fumadores y fumadores (incluidos los exfumadores que habían dejado de fumar menos de 6 meses antes y los que eran fumadores en la situación basal).

Se consideró que había hipertensión cuando el valor de la PAS era ≥ 140 mmHg o la PAD era ≥ 90 mmHg o el paciente recibía tratamiento con fármacos antihipertensivos. Se consideró que había hipercolesterolemia cuando el valor de CT era $\geq 5,1$ mmol/l o el paciente recibía fármacos hipolipemiantes. La DM se definió como glucosa plasmática en ayunas en sangre venosa ≥ 7 mmol/l, glucosa capilar aleatoria $\geq 11,1$ mmol/l o un tratamiento con fármacos antidiabéticos orales o con insulina en la situación basal. Se calculó el índice de masa corporal de cada individuo empleando la fórmula peso en Kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros, y la obesidad se definió como un índice de masa corporal ≥ 30 .

6.3.2.3. Seguimiento y eventos cardiovasculares

La información sobre los eventos de ECV se obtuvo mediante búsqueda en todas las fuentes de información (historia clínica hospitalaria y atención primaria, entrevistas con los médicos generales, Instituto Nacional de Estadística, envíos postales y llamadas telefónicas a los participantes o familiares). La fecha y la causa de la muerte de cada individuo de la cohorte fallecido se confirmaron también a través del Índice Nacional de Defunciones de España y los registros de mortalidad de cada comunidad autónoma.

6.3.2.4. Clasificación del riesgo

La puntuación ERICE se dividió en 6 categorías de riesgo total de ECV en 10 años: riesgo bajo: <5%; riesgo leve: 5-9%; riesgo moderado: 10-14%; riesgo moderado-alto: 15-19%; riesgo alto: 20-29% y riesgo muy alto $\geq 30\%$. Las tablas de cálculo de RCV de ERICE son cuatro según las características del sujeto a estudio: varones sin tratamiento antihipertensivo (antiHTA)(Figura 6), varones con tratamiento antiHTA (Figura 7), mujeres sin tratamiento antiHTA (Figura 8) y mujeres con tratamiento antiHTA (Figura 9).

		Varones sin tratamiento antihipertensivo								Varones sin tratamiento antihipertensivo								
		Diabéticos				No diabéticos				Diabéticos				No diabéticos				
		No fumadores				Fumadores				No fumadores				Fumadores				
		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	
≥ 80	PAS	≥ 180	88	57	58	55	88	97	89	68	48	47	48	45	86	57	58	55
		160-180	54	54	56	52	64	65	67	63	44	45	46	43	54	54	56	52
		140-160	51	51	53	49	61	62	64	60	41	42	44	40	51	51	53	49
		< 140	38	38	40	36	47	47	49	45	30	30	32	30	38	38	40	36
70-79	PAS	≥ 180	35	35	37	34	43	44	45	42	27	28	29	27	35	35	37	34
		160-180	33	33	35	32	41	42	43	40	28	28	28	25	33	33	35	32
		140-160	31	31	33	30	39	39	41	37	24	25	26	23	31	31	33	30
		< 140	22	22	23	21	26	26	28	27	17	17	18	16	22	22	23	21
60-69	PAS	≥ 180	24	24	25	23	30	30	32	32	18	19	19	18	24	24	25	23
		160-180	22	23	24	22	28	29	30	30	17	18	18	17	22	23	24	22
		140-160	21	21	22	20	27	27	28	28	16	16	17	15	21	21	22	20
		< 140	14	15	15	15	19	19	19	18	11	11	12	11	14	15	15	15
50-59	PAS	≥ 180	12	12	13	12	16	16	17	15	9	10	10	10	12	12	13	12
		160-180	12	12	12	11	15	15	16	16	9	9	9	9	12	12	12	11
		140-160	11	11	11	10	14	14	14	13	8	8	8	8	11	11	11	10
		< 140	7	7	8	7	9	10	10	9	6	6	6	6	7	7	8	7
40-49	PAS	≥ 180	5	5	5	5	6	6	6	6	3	3	4	3	4	5	5	5
		160-180	4	4	5	5	6	6	6	5	3	3	3	3	4	4	5	5
		140-160	4	4	4	4	5	5	5	5	3	3	3	3	4	4	4	4
		< 140	3	3	3	3	3	4	4	3	2	2	2	2	3	3	3	3
30-39	PAS	≥ 180	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
		160-180	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
		140-160	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
		< 140	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Colesterol		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	

Bajo: < 5
Leve: 5-9%
Moderado-alto: 10-14%
Moderado-alto: 15-19%
Alto: 20-29%
Muy alto: ≥ 30%

Figura 6 Tabla de RCV ERICE para varones sin tratamiento antihipertensivo. Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal.

		Varones con tratamiento antihipertensivo								Varones con tratamiento antihipertensivo									
		Diabéticos				No diabéticos				Diabéticos				No diabéticos					
		No fumadores				Fumadores				No fumadores				Fumadores					
		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8		
≥ 80	PAS	≥ 180	70	70	72	68	79	80	82	78	69	80	82	88	58	70	72	68	
		160-180	57	58	60	56	66	66	68	70	65	47	48	50	46	57	58	60	55
		140-160	53	54	56	52	64	64	66	72	53	54	56	52	63	64	66	62	
		< 140	48	47	48	46	56	57	58	54	37	38	39	38	48	47	48	46	
70-79	PAS	≥ 180	44	44	46	42	53	54	56	52	35	36	37	34	44	44	46	42	
		140-160	36	36	38	34	44	45	46	43	30	30	30	30	36	36	38	34	
		< 140	41	41	43	39	50	50	52	48	32	33	34	31	41	41	43	39	
		≥ 180	32	33	34	31	40	41	43	39	25	26	27	25	32	33	34	31	
60-69	PAS	≥ 180	30	31	32	30	36	36	40	37	24	24	25	23	30	31	32	30	
		140-160	24	25	26	23	31	31	33	30	20	20	20	20	24	25	26	23	
		< 140	28	28	29	27	35	36	37	34	22	22	22	23	21	28	29	27	
		≥ 180	17	18	18	17	22	23	24	21	13	14	14	13	17	18	18	17	
50-59	PAS	≥ 180	16	16	17	16	21	21	22	20	12	13	13	12	16	16	17	16	
		140-160	15	15	16	16	16	17	17	16	10	10	10	10	13	13	13	12	
		< 140	15	15	16	16	19	19	19	18	11	12	12	11	14	14	14	14	
		≥ 180	6	7	7	6	8	8	9	8	5	5	5	5	6	7	7	6	
40-49	PAS	≥ 180	6	6	6	6	8	8	8	8	5	5	5	5	6	6	6	6	
		160-180	5	5	5	5	6	6	7	6	4	4	4	4	5	5	5	5	
		140-160	5	6	6	5	7	7	8	7	4	4	4	4	5	6	6	5	
		< 140	3	4	4	3	5	5	5	5	3	3	3	3	3	4	4	3	
30-39	PAS	≥ 180	3	3	3	3	4	4	5	5	2	2	2	2	3	3	3	3	
		160-180	2	3	3	2	3	3	4	3	2	2	2	2	2	2	3	2	
		140-160	2	3	3	2	3	3	4	3	2	2	2	2	2	2	3	2	
		< 140	3	3	3	3	4	4	4	4	2	2	2	2	3	3	3	3	
Colesterol		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8		

Bajo: < 5
Leve: 5-9%
Moderado-alto: 10-14%
Moderado-alto: 15-19%
Alto: 20-29%
Muy alto: ≥ 30%

Figura 7 Tabla de RCV ERICE para varones con tratamiento antihipertensivo. Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal.

INTRODUCCIÓN

		Mujeres sin tratamiento antihipertensivo								Mujeres sin tratamiento antihipertensivo							
		Diabéticas				No diabéticas				Diabéticas				No diabéticas			
		No fumadoras				Fumadoras				No fumadoras				Fumadoras			
Colesterol		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8
≥ 80	PAS ≥ 180	70	71	69	62	84	84	83	77	84	85	83	48	69	69	68	61
	PAS 160-180	50	50	49	42	64	65	64	58	38	38	35	30	48	49	48	41
	PAS 140-160	56	57	55	45	71	72	70	63	41	42	40	34	55	55	54	47
	PAS < 140	54	54	53	46	69	69	68	60	39	40	38	33	53	53	52	45
70-79	PAS ≥ 180	38	39	38	33	53	53	52	45	27	28	27	22	38	38	37	32
	PAS 160-180	24	25	24	20	34	35	34	30	18	17	16	15	24	24	23	20
	PAS 140-160	29	29	28	24	40	40	39	33	19	19	19	16	28	28	27	23
	PAS < 140	27	27	27	22	38	38	37	32	18	19	18	15	26	27	26	22
60-69	PAS ≥ 180	21	21	21	20	29	29	29	25	14	14	14	11	20	21	20	20
	PAS 160-180	13	13	12	10	18	19	18	15	8	8	8	7	12	12	12	10
	PAS 140-160	14	14	14	12	19	19	19	18	9	9	9	8	14	14	14	12
	PAS < 140	14	14	14	11	19	19	19	17	9	9	9	7	14	14	13	11
50-59	PAS ≥ 180	12	12	12	10	18	18	17	15	8	8	8	8	12	12	11	10
	PAS 160-180	7	7	7	6	10	10	10	10	5	5	5	5	7	7	7	5
	PAS 140-160	8	8	8	7	12	12	12	10	5	6	5	5	8	8	8	6
	PAS < 140	8	8	8	6	12	12	11	10	5	5	5	5	8	8	7	6
30-49	PAS ≥ 180	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	PAS 160-180	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
	PAS 140-160	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	PAS < 140	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Colesterol		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8

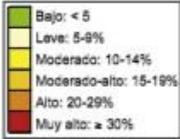


Figura 8 Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal. Mujeres sin tratamiento hipertensivo

		Mujeres con tratamiento antihipertensivo								Mujeres con tratamiento antihipertensivo							
		Diabéticas				No diabéticas				Diabéticas				No diabéticas			
		No fumadoras				Fumadoras				No fumadoras				Fumadoras			
Colesterol		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8
≥ 80	PAS ≥ 180	67	67	66	59	81	81	80	73	51	51	50	43	65	66	65	57
	PAS 160-180	60	61	60	52	75	75	74	67	45	45	44	38	59	59	58	51
	PAS 140-160	61	61	60	53	76	76	75	68	45	46	44	38	60	60	59	51
	PAS < 140	64	64	63	56	78	79	78	70	48	48	47	41	62	63	62	54
70-79	PAS ≥ 180	36	37	36	30	49	50	49	42	25	25	25	21	35	36	35	30
	PAS 160-180	31	32	31	30	43	44	43	38	21	22	21	20	30	31	30	30
	PAS 140-160	32	32	31	30	44	44	43	37	22	22	21	20	31	31	30	30
	PAS < 140	34	34	33	30	46	47	46	39	23	24	23	20	33	33	32	30
60-69	PAS ≥ 180	19	19	19	16	26	26	27	23	13	13	13	10	19	19	18	15
	PAS 160-180	17	17	16	15	24	24	23	20	11	11	11	10	16	16	16	15
	PAS 140-160	17	17	16	15	24	25	24	20	11	11	11	10	16	16	16	15
	PAS < 140	18	18	18	15	26	26	25	21	12	12	12	10	17	18	17	15
50-59	PAS ≥ 180	11	11	11	10	16	16	16	15	7	7	7	6	11	11	10	10
	PAS 160-180	9	9	9	7	14	14	13	11	6	6	6	5	9	9	9	7
	PAS 140-160	9	9	9	8	14	14	14	11	6	6	6	5	9	9	9	7
	PAS < 140	9	9	9	8	14	14	14	12	7	7	6	5	9	9	9	8
30-49	PAS ≥ 180	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	PAS 160-180	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	PAS 140-160	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	PAS < 140	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Colesterol		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8



Figura 9 Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal. Mujeres con tratamiento antihipertensivo

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El síndrome PEX es una alteración sistémica que produce cambios en la elastosis de la pared vascular, originando cambios funcionales en la micro y macrocirculación de las personas afectadas. La enfermedad cardiovascular se produce por un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio o al cerebro, generalmente debido a estenosis de la circulación arterial circundante. Los pacientes con PEX tienen mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares debido a la alteración de la regulación vascular.

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la relación entre PEX ocular y enfermedad cardiovascular, analizando si la PEX es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular o se asocia a los factores de RCV clásicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar la prevalencia de síndrome PEX en pacientes intervenidos de catarata en el Hospital Universitario Donostia.
2. Comparar el riesgo cardiovascular en pacientes con y sin PEX mediante tablas de predicción de riesgo.
3. Estudiar la distribución de factores de RCV en pacientes con y sin PEX.
4. Analizar la incidencia de eventos cardiovasculares tras cuatro años de seguimiento en pacientes con y sin PEX.
5. Comparar la mortalidad a cuatro años en pacientes con y sin PEX.
6. Detectar la presencia de cardiopatía isquémica asintomática en pacientes con y sin PEX mediante prueba de esfuerzo.
7. Comparar la prevalencia de la PEX en pacientes afectados de cardiopatía isquémica y en individuos sin cardiopatía

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis incluye dos estudios que se han llevado a cabo en dos muestras de pacientes diferentes.

- I. Estudio de Cohortes: cálculo de riesgo cardiovascular y análisis de desenlace
- II. Estudio Casos/Control: análisis de la prevalencia de síndrome PEX en pacientes con y sin cardiopatía isquémica.

El proyecto fue evaluado y aceptado por el Comité ético y de investigación clínica del Hospital Universitario Donostia en Mayo de 2014.

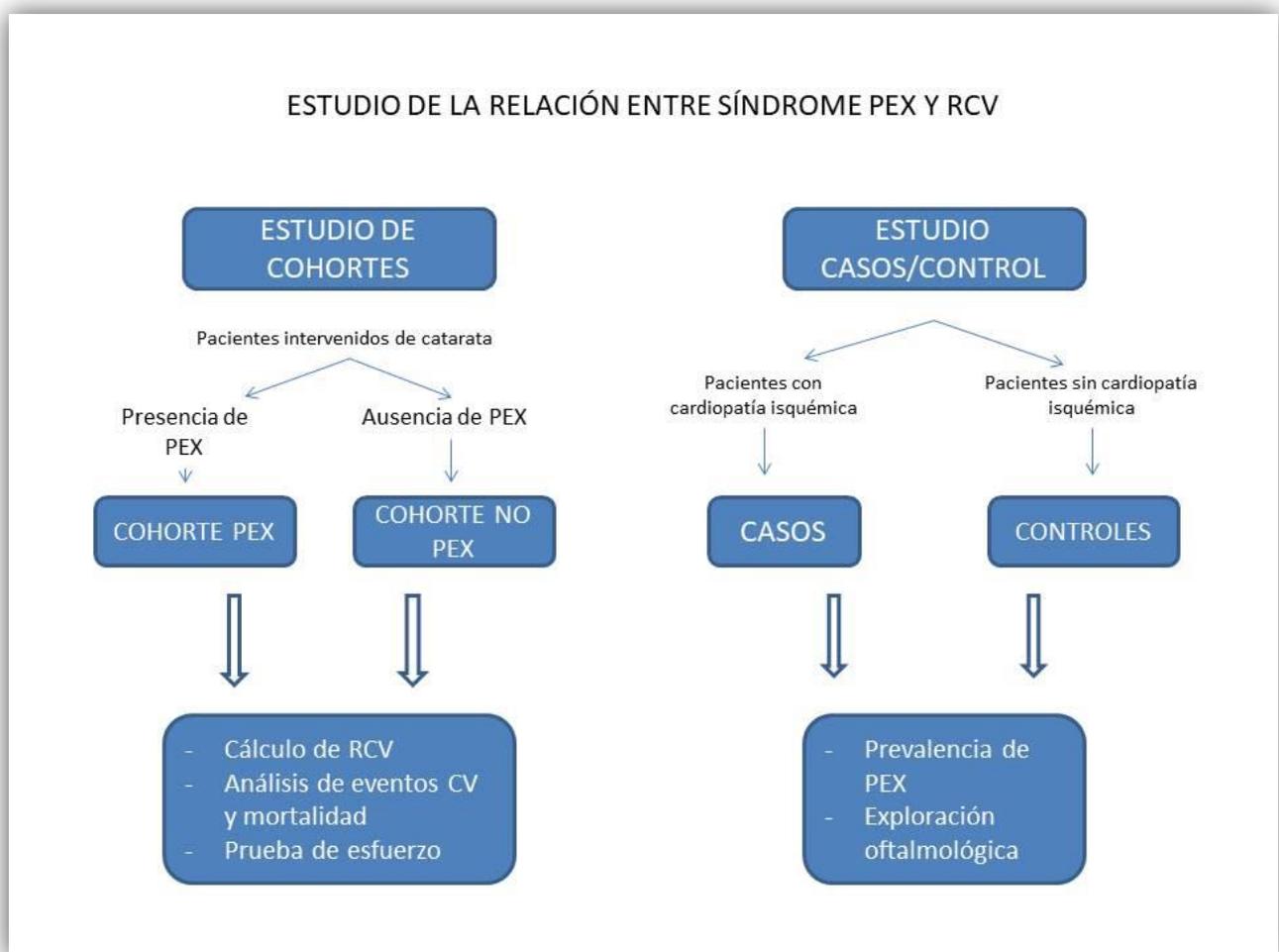


Figura 10. Diseño general del estudio de relación entre síndrome PEX y RCV. Diseño del estudio de cohortes y del estudio casos/control.

I. ESTUDIO DE COHORTES: CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ANÁLISIS DE DESENLACE

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes en el que se compararon dos grupos de pacientes: pacientes con PEX ocular y pacientes sin PEX. En todos estos pacientes se realizó:

- Cálculo de riesgo cardiovascular individual mediante las tablas de predicción de riesgo de ERICE.
- Registro eventos cardiovasculares y mortalidad tras un periodo de seguimiento de 4 años.

2. POBLACIÓN EN ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Las dos cohortes de este estudio se obtuvieron mediante muestreo aleatorio a partir del listado de pacientes que estaban citados en la consulta de post-operados en las consultas externas del Hospital Universitario Donostia, durante el período de Junio a Diciembre de 2014. Todos los pacientes fueron intervenidos el día anterior de cirugía de catarata con implante de lente intraocular (LIO) en el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Donostia por diferentes especialistas del servicio. Al día siguiente de la intervención estos pacientes fueron evaluados en la consulta de post-operados del servicio. Previo a la cirugía, todos los pacientes intervenidos fueron evaluados por diferentes oftalmólogos del servicio. Esta evaluación incluyó la mejor agudeza visual corregida, medida de PIO antes de dilatar la pupila y biomicroscopía del segmento anterior y fondo de ojo tras midriasis farmacológica de la pupila. Todos los datos de la exploración previa a la cirugía y la información quirúrgica se registraron en el programa informático Osabide Global de Osakidetza-Servicio Vasco de salud.

Las cohortes de PEX y no PEX se obtuvieron a partir de los datos registrados en la historia clínica: si en la historia clínica (tanto la historia previa a la cirugía de catarata como la información quirúrgica) se especificaba que el paciente tenía PEX, ese paciente formaría parte de la cohorte PEX. Si en la historia clínica no se hacía mención a la PEX, ese paciente formaría parte de la cohorte no PEX.

2.1. Formación de la cohorte PEX

Se incluyeron a todos los pacientes en cuya historia clínica figuraba presencia de signos de PEX en uno o ambos ojos o presencia de glaucoma PEX en uno o ambos ojos (Figura 11).

2.2. Formación de la cohorte No PEX

Se incluyeron a los pacientes en cuya historia clínica no se hacía mención de presencia de signos de PEX ni glaucoma PEX. Por cada paciente PEX, se incluyeron a 2-3 pacientes consecutivos no PEX del mismo sexo y mismo rango de edad que el paciente PEX. El rango de edad se

determinó en la edad del paciente PEX \pm 5 años. La selección de los pacientes no PEX se realizó de forma aleatoria, siguiendo el orden del listado de pacientes citados en la consulta de postoperados. Si en el listado del mismo día había 3 o más pacientes no PEX del mismo rango de edad y sexo que el paciente PEX de referencia, se escogieron 3 pacientes consecutivos no PEX. Si en el listado del mismo día había sólo 2 pacientes no PEX del mismo rango de edad y sexo que el paciente PEX de referencia, se escogieron 2 pacientes no PEX por cada paciente PEX (Figura 11).

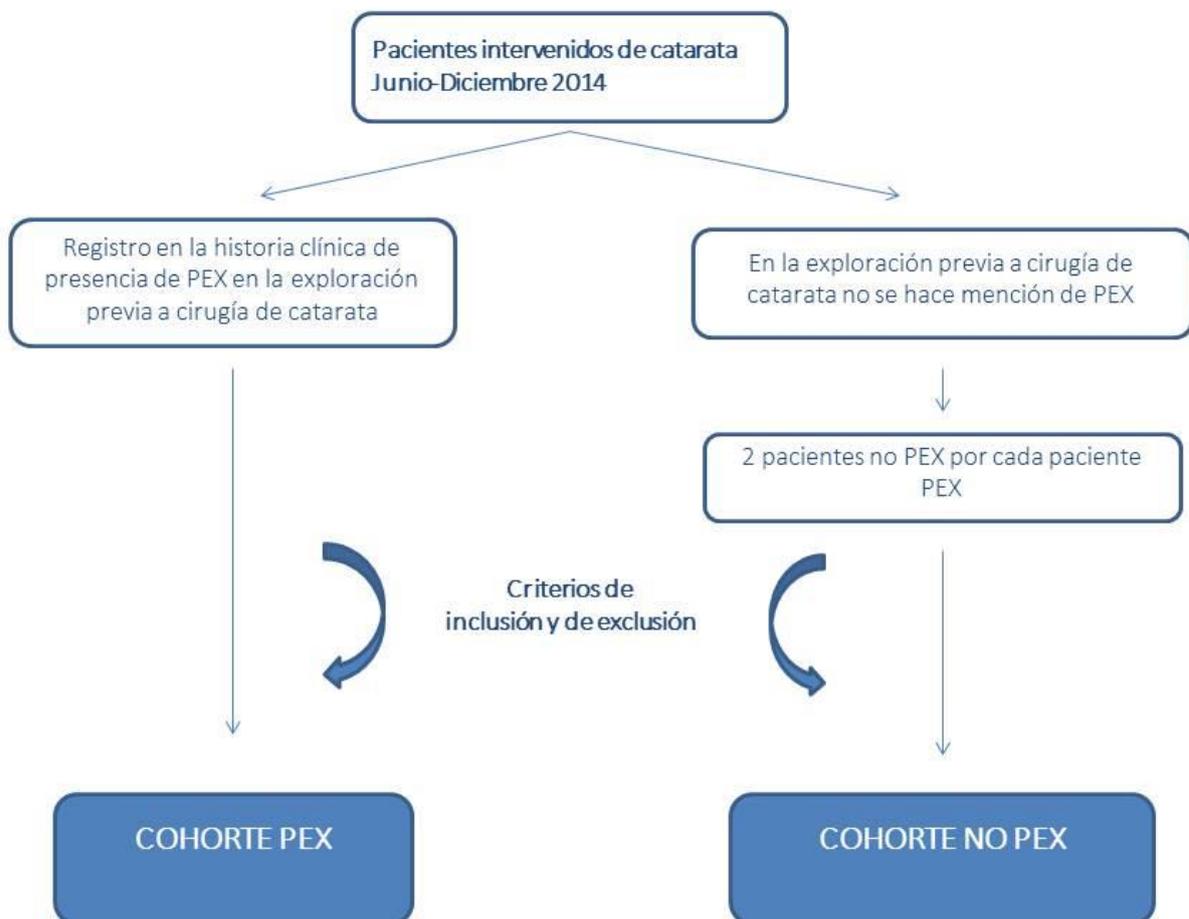


Figura 11. Esquema de la formación de la cohorte PEX y la cohorte no PEX

2.3. Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 50 años de edad
- Registro en la historia clínica de la exploración oftalmológica previa a cirugía de catarata
- Registro en la historia clínica de antecedentes médico-quirúrgicos, cartilla de tratamiento actualizada, registro de analíticas y presión arterial durante el último año.
- Consentimiento informado firmado

2.4. Criterios de Exclusión

- Antecedentes registrados de cualquier grado de cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria previa. Según la clasificación internacional de enfermedades CIE 9 (Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª Revisión Modificación Clínica. 2014) se excluyeron a aquellos pacientes en cuya historia clínica se reflejara cualquiera de los siguientes antecedentes de cardiopatía isquémica (410-414):

- 410 Infarto agudo de miocardio
 - 410.0 De la pared anterolateral
 - 410.1 De otra pared anterior
 - 410.2 De la pared inferolateral
 - 410.3 De la pared inferoposterior
 - 410.4 De otra pared inferior
 - 410.5 De otra pared lateral
 - 410.6 Infarto de pared posterior verdadero
 - 410.7 Infarto subendocárdico
 - 410.8 De otros sitios especificados
 - 410.9 Sitio no especificado
- 411 Otras formas agudas y subagudas de cardiopatía isquémica
 - 411.0 Síndrome postinfarto de miocardio
 - 411.1 Síndrome coronario intermedio
 - 411.8 Otras
 - 411.81 Oclusión coronaria aguda sin infarto de miocardio
- 412 Infarto de miocardio antiguo
- 413 Angina de pecho
 - 413.0 Angina de decúbito
 - 413.1 Angina de Prinzmetal
 - 413.9 Otra angina de pecho y angina de pecho no especificada
- 414 Otras formas de cardiopatía isquémica crónica
 - 414.0 Aterosclerosis coronaria
 - 414.00 Tipo de vaso no especificado, nativo o injerto
 - 414.01 De arteria coronaria nativa
 - 414.02 De injerto venoso autólogo (*bypass*)
 - 414.03 De injerto biológico no autólogo (*bypass*)
 - 414.04 Injerto de derivación de una arteria

- 414.05 Injerto de derivación de tipo no especificado
 - 414.06 De arteria coronaria nativa de corazón trasplantado
 - 414.07 De injerto de derivación (arteria, vena) de corazón trasplantado
 - 414.1 Aneurisma y disección cardiacos
 - 414.10 Aneurisma cardiaco (pared)
 - 414.11 Aneurisma de vasos coronarios
 - 414.12 Disección de arteria coronaria
 - 414.19 Otros aneurismas cardiacos
 - 414.2 Oclusión total crónica de arteria coronaria
 - 414.3 Aterosclerosis coronaria debida a placa rica en lípidos
 - 414.4 Aterosclerosis coronaria debida a calcificación de lesión coronaria
 - 414.8 Otras formas especificadas de enfermedad cardiaca isquémica crónica
 - 414.9 Cardiopatía isquémica crónica no especificada
- Antecedentes registrados de enfermedad cerebrovascular. Según la clasificación internacional de enfermedades CIE 9, se excluyeron a aquellos pacientes en cuya historia clínica se reflejara cualquiera de los siguientes antecedentes de enfermedad cerebrovascular (430-438):
 - 430 Hemorragia subaracnoidea
 - 431 Hemorragia intracerebral
 - 432 Otra hemorragia intracraneal y hemorragia intracraneal no especificada
 - 432.0 Hemorragia extradural no traumática
 - 432.1 Hemorragia subdural Hematoma subdural, no traumático
 - 432.9 Hemorragia intracraneal no especificada
 - 433 Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales
 - 433.0 Arteria basilar
 - 433.1 Arteria carótida
 - 433.2 Arteria vertebral
 - 433.3 Múltiple y bilateral
 - 433.8 Otra arteria precerebral especificada
 - 433.9 Arteria precerebral no especificada
 - 434 Oclusión de arterias cerebrales
 - 434.0 Trombosis cerebral
 - 434.1 Embolia cerebral
 - 434.9 Oclusión de arteria cerebral no especificada
 - 435 Isquemia cerebral transitoria
 - 435.0 Síndrome de la arteria basilar
 - 435.1 Síndrome de la arteria vertebral
 - 435.2 Síndrome de robo de la subclavia
 - 435.3 Síndrome de la arteria vertebrobasilar
 - 435.8 Otras isquemias cerebrales transitorias especificadas

- 435.9 Isquemia cerebral transitoria no especificada
- 436 Enfermedad cerebrovascular aguda mal definida
- 437 Otra enfermedad cerebrovascular y enfermedad cerebrovascular mal definida
 - 437.0 Aterosclerosis cerebral
 - 437.1 Otra enfermedad cerebrovascular isquémica generalizada
 - 437.2 Encefalopatía hipertensiva
 - 437.3 Aneurisma cerebral no roto
 - 437.4 Arteritis cerebral
 - 437.5 Enfermedad Moyamoya
 - 437.6 Trombosis no piógena de seno venoso intracraneal
 - 437.7 Amnesia global transitoria
 - 437.8 Otros
 - 437.9 No especificada
- 438 Efectos tardíos de enfermedad cerebrovascular
 - 438.0 Deficiencias cognitivas
 - 438.1 Defectos del habla y del lenguaje
 - 438.2 Hemiplejía/hemiparesia
 - 438.3 Monoplejía de extremidad superior
 - 438.4 Monoplejía de extremidad inferior
 - 438.5 Otros síndromes paráliticos
 - 438.6 Alteración de la sensibilidad
 - 438.7 Trastornos de la visión
 - Otros efectos tardíos de enfermedad cerebrovascular

3. DEFINICIÓN DE VARIABLES ESTUDIADAS

Se estudiaron las siguientes variables:

- PEX ocular: registro en la historia clínica de presencia de material grisáceo desflecado en borde pupilar y/o cápsula anterior de cristalino tras dilatación farmacológica de la pupila.
- Diabetes Mellitus: registro en la historia clínica de diagnóstico de diabetes mellitus o toma de cualquier fármaco antidiabético. La diabetes se define por la positividad de cualquiera de estos tres criterios en dos días distintos:
 - Presencia de síntomas típicos y glucemia al azar ≥ 200 mg/dl
 - Glucemia basal (en ayunas) ≥ 126 mg/dl
 - Glucemia a las 2 horas del test de tolerancia a la glucosa (TTOG) ≥ 200 mg/dl

Según estos criterios, se identificó a un paciente como diabético o no diabético. No se registraron los niveles de glucemia en ayunas ni cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

- Colesterol total: es el nivel de colesterol total en una analítica de sangre periférica. Se mide en mg/dl o mmol/l. Se registró el nivel de colesterol total que aparecía en la analítica realizada durante el último año. En caso de presentar más de una medida, se realizó la media aritmética. Para una mejor interpretación de los resultado, además de la media aritmética calculamos diferentes rangos de colesterol total: <200 mg/dl, 201-250 mg/dl, 251-300 mg/dl y >300 mg/dl.
- HDL colesterol: es el nivel de colesterol de alta densidad (*high density cholesterol*) en una analítica de sangre periférica. Se mide en mg/dl o mmol/l. Se registró el nivel de colesterol HDL que aparecía en la analítica realizada durante el último año. En caso de presentar más de una medida, se realizó la media aritmética.
- LDL colesterol: es el nivel de colesterol de baja densidad (*low density cholesterol*) en una analítica de sangre periférica. Se mide en mg/dl o mmol/l. Se registró el nivel de colesterol LDL que aparecía en la analítica realizada durante el último año. En caso de presentar más de una medida, se realizó la media aritmética. Para una mejor interpretación de los resultados realizamos dos grupos:
 - LDL bajo: <148 mg/dl
 - LDL alto: >148 mg/dl
- Presión Arterial Sistólica (PAS): corresponde al valor máximo de la presión arterial en sístole. Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos. Se mide en mmHg. Se registró la cifra del último año. Si había más de una medida, se realizó la media aritmética de las medidas registradas en el último año.
- Presión Arterial Diastólica (PAD): corresponde al valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole. Se refiere al efecto de distensibilidad de la pared de las arterias, es decir el efecto de presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso. Se registró la cifra del último año. Si había más de una medida, se realizó la media aritmética de las medidas registradas en el último año.
- Hipertensión Arterial (HTA): se define como la elevación de las cifras de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg en adultos de 18 años o mayores, o como la toma de medicación antihipertensiva.
- Medicación antihipertensiva: se consideró la toma de cualquiera de los siguientes fármacos con el objetivo de reducir la presión arterial:
 - Diuréticos
 - Diuréticos tiazídicos: *Clorotiazida, Clortalidona, Hidroclorotiazida, Politiazida, Indapamida, Metolazona.*
 - Diuréticos de Asa: *Bumetanida, Furosemida, Torasemida*
 - Diuréticos ahorradores de potasio: *Amiloride, Triamterene*
 - Bloqueantes de los receptores de aldosterona: *Eplerenona, Espironolactona*
 - Bloqueantes receptores beta adrenérgicos (betabloqueantes): *Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nadolol, Propanolol, Timolol*
 - Alfa-beta-bloqueantes combinados: *Carvedilol, Labetalol*
 - Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA): *Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril*

MATERIAL Y MÉTODOS

- Antagonistas angiotensina II (ARA II): Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan
 - Bloqueantes de los canales del calcio
 - No dihidropiridínicos: *Diltiazem, Verapamil*
 - Dihidropiridinas: *Amlodipino, Felodipino, Isradipino, Nicardipino, Nifedipino, Nisoldipino*
 - Alfa-1-bloqueantes: *Doxazosina, Prazosina, Terazosina*
-
- Hábito tabáquico: se consideró que una persona fumaba cuando lo había hecho diariamente durante el último mes, y esto incluía cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. Este dato se obtuvo de la entrevista clínica con el paciente.
 - ERICE: mediante las tablas de ERICE se obtuvo un número que definía el riesgo de una persona de sufrir un evento cardiovascular en un período de 10 años. Clasifica el riesgo en: riesgo bajo: <5%; riesgo leve: 5-9%; riesgo moderado: 10-14%; riesgo moderado-alto: 15-19%; riesgo alto: 20-29% y riesgo muy alto $\geq 30\%$.

4. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

En Noviembre de 2018, a los cuatro años de iniciar el estudio, se volvió a revisar las historias clínicas de todos los participantes. En esta revisión se registraron los eventos sufridos por los pacientes durante el período de cuatro años:

- Cardiopatía isquémica: definido según el Código CIE 9 410-414.
- Accidente cerebrovascular o ictus: definido según el Código CIE 9 430-438
- Muerte y causa de la muerte

5. MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

Los pacientes que cumplían los criterios inclusión y exclusión fueron informados verbalmente del estudio. Tras obtener el consentimiento informado firmado por escrito, los datos individuales fueron registrados a través de los programas Osabide Global y Clinic de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud y fueron anotados en el cuaderno de recogida de datos del estudio.

5.1. **Osabide Global:** es el programa informático que se utiliza en Osakidetza-Servicio Vasco de Salud en el medio hospitalario. En este programa se registran todas las actividades médicas de cada paciente. Permite la visualización de los evolutivos de diferentes especialistas (incluidos los de Atención Primaria), las analíticas, pruebas complementarias, tratamientos actuales y pasados, listado de diagnósticos etc.

5.2. **Clinic:** es un programa más antiguo, previo al Osabide Global, que sirve para visualizar la actividad de atención primaria y la hospitalaria. Mediante este programa se accede al programa de actividades preventivas y de promoción de la salud (PAPPS) un proyecto de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC) en los centros de salud.

5.3. **Cuaderno de recogida de datos (CRD).** En este cuaderno se registró la siguiente información de cada sujeto participante:

- Número de Historia Clínica
- Fecha de Nacimiento
- Sexo
- Tabaco: fumador o no fumador.
- Diabetes mellitus: presencia/ausencia
- HTA: presencia/ausencia
- Tratamiento antiHTA: registro de la medicación antiHTA
- PAS (mmHg)
- PAD (mmHg)
- Nivel Colesterol Total (mg/dl)
- Nivel HDL colesterol (mg/dl)
- Nivel de LDL colesterol (mg/dl)
- Valor ERICE (%)
- Registro de eventos cardiovasculares tras cuatro años de seguimiento:
 - Cardiopatía isquémica: presencia/ausencia
 - Enfermedad cerebrovascular: presencia/ausencia
 - Muerte: si/no
 - Causa de la muerte

6. ANÁLISIS DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ASINTOMÁTICA MEDIANTE ERGOMETRÍA

Un grupo de pacientes realizaron una Prueba de Esfuerzo en cinta rodante para detectar signos de cardiopatía isquémica asintomática.

6.1. Elección de los participantes

Tras muestreo aleatorio simple se eligieron 20 pacientes de la cohorte PEX y 26 pacientes de la cohorte no PEX para realizar la prueba de esfuerzo.

6.2. Criterios de inclusión:

- Condiciones físicas adecuadas para afrontar una prueba de esfuerzo
- Consentimiento Informado firmado por el paciente

6.3. Criterios de exclusión:

- Sujetos con dificultad para la movilidad, en silla de ruedas, dolores articulares que impiden caminar correctamente.
- Antecedentes de alguna de las contraindicaciones absolutas para la realización de prueba de esfuerzo
 - Estenosis aórtica severa sintomática
 - Insuficiencia cardíaca descompensada
 - Arritmias ventriculares graves
 - Miocarditis, pericarditis
 - Disección aórtica aguda

6.4. La prueba de esfuerzo en cinta rodante

Las pruebas se llevaron a cabo por parte de diferentes cardiólogos del servicio de Cardiología del Hospital Universitario Donostia. El protocolo utilizado fue el de Bruce (Mark, 1987), en el que cada 3 minutos se aumentaba la velocidad y la pendiente. Se utilizó el sistema de evaluación cardíaca para pruebas de esfuerzo CASE v6.7, de GE Healthcare, General Electric Company, EEUU.



Figura 12. Imagen de una prueba de esfuerzo en cinta rodante (GE Healthcare).

Todos los participantes fueron instruidos para no fumar ni comer 2 horas antes de la prueba, así como abstención de bebidas alcohólicas 24 horas antes. Los pacientes que tomaban betabloqueantes dejaron esta medicación al menos 24 horas antes de la prueba. No se modificó

el resto del tratamiento medicamentoso. Antes de la prueba, el cardiólogo registró los antecedentes de salud de cada participante, que incluían información personal (edad, peso y talla), enfermedades previas y medicamentos. Se midieron el peso, la talla y el índice de masa corporal (peso (Kg)/talla (m)²). En cada fase de la prueba de esfuerzo (fase pre-test, fase de esfuerzo y fase de recuperación) se midieron la frecuencia cardíaca (latidos/minuto) y la tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg). Durante la prueba se realizó un registro continuo de ECG de 12 derivaciones. La frecuencia cardíaca y la presión arterial se midieron en reposo, cada 2 minutos durante la fase de ejercicio y a los 4 y 10 minutos después del ejercicio. Durante la prueba se registraron los posibles dolores, disnea o fatiga. También se registraron las causas que obligaron detener la prueba, tales como una reacción anormal de la frecuencia cardíaca, disnea, depresión del segmento ST en ECG, dolor precordial u otro motivo (habitualmente cansancio o fatiga). Los hallazgos de ECG se clasificaron en base a cambios del segmento ST, como normal, incierto o patológico. Se definió como cardiopatía isquémica la depresión de al menos 1mm del segmento ST. La capacidad de ejercicio se midió en número de METs obtenidos durante la prueba. La prueba se consideró válida si se alcanzó el 85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista para su edad. FC máxima prevista = 220-edad (años)

Al finalizar la prueba, el cardiólogo redactó un informe de cada prueba que incluía la siguiente información:

- Duración de la prueba
- METS
- FC en reposo y ejercicio máximo
- Presión arterial en reposo y en ejercicio máximo
- ECG basal y cambios ECG durante el ejercicio
- Aparición de clínica durante el esfuerzo
- Motivo de detención de la prueba

Los informes de las pruebas fueron entregados al investigador principal del estudio, además de registrar en la historia clínica de cada paciente.

6.5. Definición de variables estudiadas:

Se registraron los siguientes datos relacionados con la prueba de esfuerzo:

- METs o equivalente metabólico: es el gasto energético realizado durante el ejercicio. El consumo energético de 3,5 ml O₂/Kg/min corresponde a 1 MET.
- Capacidad funcional/Capacidad de ejercicio: es el número de METs alcanzado en la prueba de esfuerzo.
 - <5 METs: baja capacidad funcional
 - 5-8 METs: capacidad funcional media
 - >8 METs: capacidad funcional alta
- Frecuencia cardíaca en reposo: es la frecuencia cardíaca (latidos/minuto) antes del ejercicio

MATERIAL Y MÉTODOS

- Frecuencia cardíaca máxima: es la frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante el ejercicio. Se expresa en latidos por minuto (lpm)
- Presión sanguínea en reposo: PAS y PAD medidas antes del ejercicio.
- Presión sanguínea máxima: PAS y PAD máximas alcanzadas durante el ejercicio.
- Respuesta de la frecuencia cardíaca al esfuerzo
 - Normal: subida de 10 latidos/minuto por cada MET (Fletcher 2013)
- Respuesta de la presión sanguínea al esfuerzo
 - Normal: elevación de PAS de 10 mmHg por cada MET (Fletcher 2013)
- Respuesta clínica: presencia de dolor precordial durante la prueba
- Respuesta eléctrica: cambios electrocardiográficos del segmento ST durante la prueba

I. ESTUDIO CASOS/CONTROL: ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE SÍNDROME PEX

Este estudio se llevó a cabo con una muestra de pacientes diferente al estudio de Cohortes (apartado I de Material y métodos).

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene un diseño de Casos/Control, en el que los casos son pacientes afectos de cardiopatía isquémica y los controles son pacientes sanos, sin antecedentes conocidos de cardiopatía isquémica. A todos estos pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa y se determinó la prevalencia de PEX en cada grupo. Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Donostia entre junio de 2014 y mayo de 2015.

Todos los pacientes que participaron en el estudio aceptaron el consentimiento informado por escrito.

1.1. CASOS

Son pacientes que están ingresados en la planta de Cardiología del Hospital Universitario Donostia con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. La mayoría de estos pacientes fueron ingresados en planta desde el Servicio de Urgencias, al que acudieron por presentar síntomas de síndrome coronario agudo. Estos pacientes fueron elegidos para participar en el estudio tras muestreo aleatorio estratificado del censo de pacientes ingresados en la planta de Cardiología (Figura 13).



Figura 13. Esquema de la formación de los casos

1.1.1. Criterios de Inclusión:

- Edad > 50 años
- Infarto agudo de miocardio. El término IAM se debe utilizar cuando haya pruebas de necrosis miocárdica en un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda. En esas condiciones, cualquiera de los criterios siguientes cumple el diagnóstico de IAM: (Thygesen 2013)
 - Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponinas cardíacas (cTn)) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (LSR) y con al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia
 - Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda (BRIHH)
 - Aparición de ondas Q patológicas en el ECG
 - Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared
 - Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía.
- Pacientes fáquicos, es decir, no intervenidos de cirugía de catarata: para poder valorar con facilidad la presencia de PEX en el borde pupilar y en cápsula anterior del cristalino.
- Pacientes que se encontraban en condiciones físicas adecuadas para ser trasladados desde la planta de Cardiología a las Consultas Externas de Oftalmología en silla de ruedas por un celador.
- Consentimiento Informado firmado por parte del paciente

1.1.2. Criterios de Exclusión:

- No cumplimiento de criterios ciertos de enfermedad coronaria
- Pacientes intervenidos de cirugía de catarata en ambos ojos o pacientes que presenten opacidades corneales que no permiten visualizar el borde pupilar y la cara anterior del cristalino.

1.2. CONTROLES

Son pacientes sin antecedentes conocidos de enfermedad coronaria ni cardiopatía isquémica.

1.2.1. Creación de la base de datos de los Controles

Los controles fueron seleccionados de un centro de salud en el barrio donostiarra de Alza. Este Centro de Salud pertenece a la organización sanitaria integrada (OSI) Donostialdea. El Centro de Salud de Alza cuenta con 13 cupos médicos de pacientes adultos (mayores de 14 años) y da cobertura a una población de 19800 habitantes.

Partiendo de los 13 cupos de adultos de este centro, se realizó una selección de pacientes según los criterios que se exponen a continuación.

1.2.1.1. Criterios de inclusión

- Edad mayor de 50 años
- No antecedentes de cardiopatía isquémica
- No intervenidos de cataratas
- Consentimiento informado firmado

1.2.1.2. Criterios de exclusión

Para seleccionar la base de datos de los posibles candidatos a controles se excluyeron a todos aquellos pacientes que en su historia clínica figurara cualquiera de los siguientes criterios:

- Fecha de nacimiento posterior a 31 de Diciembre de 1964 (edad inferior a 50 años)
- Antecedentes de cualquier tipo de cardiopatía isquémica. Códigos CIE-9 410-414
- Antecedentes Oftalmológicos. Se excluyeron aquellos pacientes intervenidos de cirugía de catarata. Para ello, se seleccionaron y se excluyeron todos aquellos pacientes que en su historia clínica figurara el siguiente código CIE 9:
 - V45.61 Extracción de cataratas

Tras la aplicación de estos criterios, se obtuvo una base de datos de 5151 pacientes candidatos para controles (Figura 14). Estos pacientes no presentaban en su historia clínica ninguno de los criterios arriba mencionados: no presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica ni estaban intervenidos de cirugía de catarata. Este listado de pacientes se proporcionó a los autores de esta tesis siguiendo las normas de confidencialidad de datos (tabla 1).

Tabla 1 Datos de los pacientes proporcionados desde el departamento de Dirección de Comarca de atención primaria de OSI Donostialdea

CIC	Situación	Fecha nacimiento	Cupo médico	Centro del paciente	Sexo
1128254	<i>Vigente</i>	<i>23/02/1943</i>	<i>20061</i>	<i>Alza-Roteta</i>	<i>Mujer</i>
1388801	<i>Vigente</i>	<i>1/05/1959</i>	<i>20064</i>	<i>Alza-Roteta</i>	<i>Hombre</i>
...

Tras muestreo aleatorio simple, se escogieron cuatro controles para cada caso, controlando la edad en ± 5 años la edad de los casos. Con el fin de respetar el derecho de confidencialidad de datos, se envió los números CIC de los controles elegidos a la Unidad de Investigación en atención primaria del Instituto Biodonostia. Desde Biodonostia se envió una carta por correo postal a los pacientes elegidos, en la que se explicaba en qué consistía el estudio y se anunciaba que en los próximos días recibirían una llamada telefónica desde el Hospital Donostia para darles cita para una consulta en consulta externas de oftalmología, si aceptaban participar en el estudio. (Anexo 1 CARTA a los pacientes).

Una vez enviadas las cartas, desde Biodonostia proporcionaron los nombres completos (nombre y dos apellidos) y los números de teléfono de los candidatos a controles. La autora de esta tesis contactó telefónicamente con estos pacientes, a los que les explicó en qué consistía el estudio. Aquellos pacientes que aceptaron participar en el estudio, fueron citados en consultas externas de oftalmología. Los pacientes que acudieron a la consulta formaron el grupo de los controles.

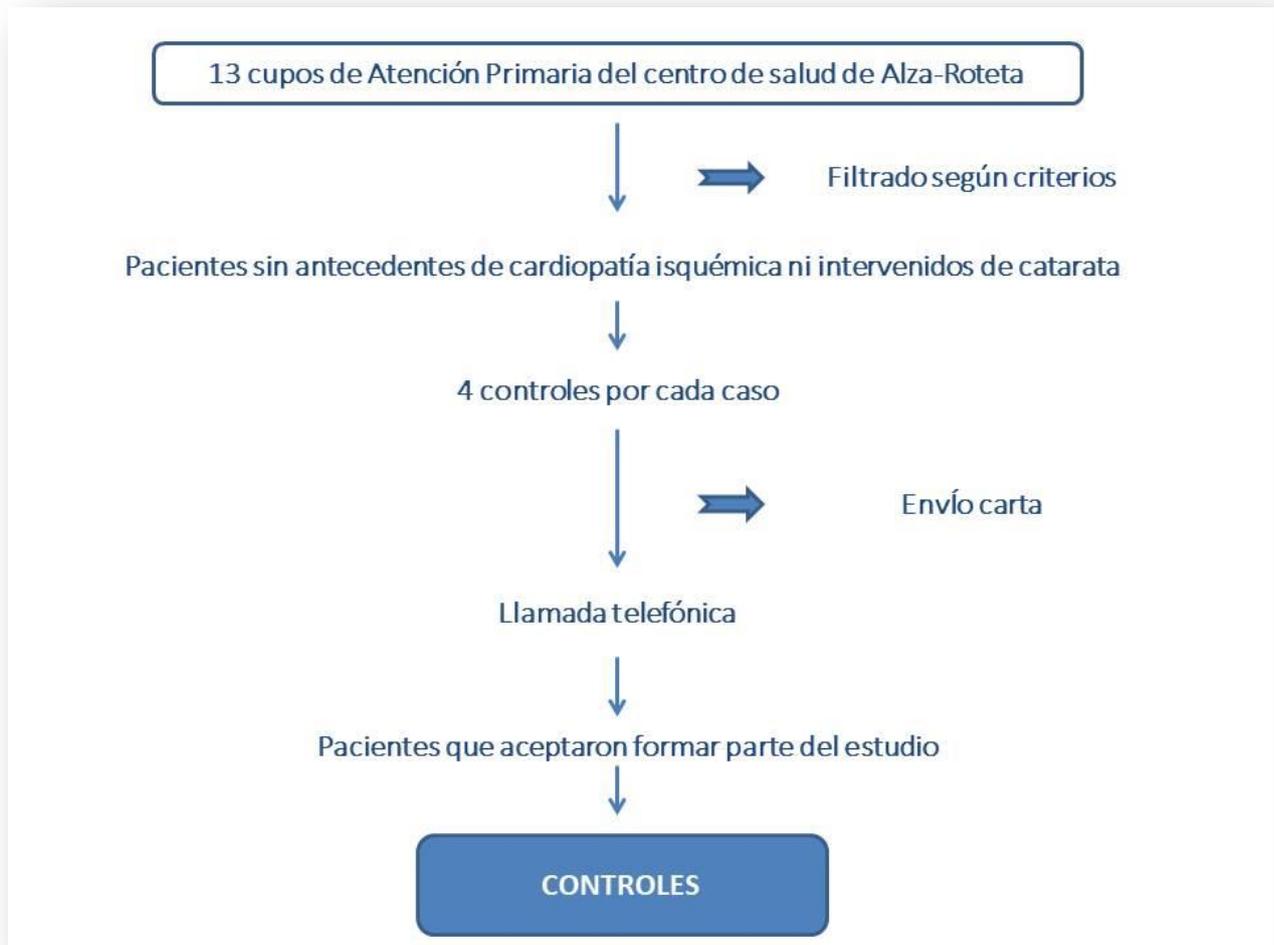


Figura 14. Esquema de la formación del grupo de los controles

2. DEFINICIÓN DE VARIABLES ESTUDIADAS

En todos los pacientes se registraron los siguientes datos:

2.1. Presencia de antecedentes oftalmológicos

- Registro de antecedentes de enfermedades oftalmológicas: glaucoma, ambliopía, errores refractivos como miopía alta, trombosis retiniana, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) etc.
- Registro del tratamiento oftalmológico: fármacos antiglaucomatosos, inyecciones antiVEGF etc.

2.2. Antecedentes médicos

- Diabetes mellitus: registro en la historia clínica de diagnóstico de diabetes mellitus o toma de cualquier fármaco antidiabético. La diabetes se define según los mismos criterios definidos en el apartado 1.3. del estudio de cohortes. Según estos criterios, se identifica a un paciente como diabético o no diabético. No se registraron los niveles de glucemia en ayunas ni cifras de Hemoglobina glicosilada (HbA1c)
- HTA: se define según los mismos criterios definidos en el apartado 1.3. del estudio de cohortes. Se registró presencia o ausencia de HTA.
- Hipercolesterolemia: se consideró que un paciente tenía hipercolesterolemia cuando:
 - En la última analítica de sangre presentaba niveles de colesterol total > 250 mg/dl y/o colesterol LDL > 160 mg/dl.
 - Toma de fármacos hipolipemiantes para tratar la hipercolesterolemia: estatinas, resinas (Colestiramina, Colestipol), Inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (Ezetimiba) y fibratos.
- Hábito tabáquico: se considera que una persona fuma cuando lo ha hecho diariamente durante el último mes, y esto incluye cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno.
 - Exfumador: se considera exfumadora a la persona que lleva al menos un año sin fumar.

2.3. Exploración oftalmológica

- Mejor agudeza visual corregida: esta variable se registró como escala decimal (valores del 0 a 1) y el cálculo estadístico se realizó mediante logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR).
- Presencia de PEX, localización (borde pupilar, cristalino anterior) y lateralidad, tras midriasis farmacológica.

- Identificación de catarata mediante la clasificación de opacidades de cristalino versión III (LOCS III):
 - Opacificación de predominio subcapsular posterior (SCP)
 - Opacificación de predominio cortical
 - Opacificación de predominio nuclear
- Grado de opacidad catarata: se midió el grado de opacidad de la catarata de I a IV, siendo I el grado de menor opacidad y IV el de mayor opacidad.
- Medida de PIO mediante técnica de aplanación con tonómetro de Goldmann, tras instilación de 1 gota del colirio de fluoresceína y oxibuprocaina (Fluotest®; Alcon. El Masnou, Barcelona, España) en cada ojo, previo a dilatación farmacológica de la pupila.
- Exploración de fondo de ojo: incluye la exploración de la papila, mácula, arcadas vasculares y retina en media periferia tras dilatar ambas pupilas con una gota del colirio de Tropicamida (Alcon. El Masnou, Barcelona, España), dos instilaciones separadas 10 minutos.

3. MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

Todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio fueron entrevistados y explorados en las consultas de Oftalmología del Hospital Donostia.

3.1. Casos

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el censo y el acceso a la historia clínica de cada paciente se encuentra accesible en el programa informático Global. Dos o tres días a la semana se analizaba el censo de los pacientes ingresados en cardiología y se hacía una preselección de los pacientes que podrían formar parte del grupo de los Casos, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Esta preselección era comunicada a la jefa de enfermería de la planta de Cardiología, quien tras revisar las condiciones físicas de cada paciente, les comunicaba la posibilidad de participar en el estudio. Los pacientes que expresaron su consentimiento verbal, fueron trasladados a consultas de Oftalmología por un celador.

En consultas de Oftalmología, tras registrar el consentimiento informado por escrito, se realizó la entrevista clínica y la exploración oftalmológica. Los datos del estudio se recogieron en el cuaderno de recogida de datos.

3.2. Controles

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio fueron citados en consultas externas de Oftalmología. Tras registrar el consentimiento informado por escrito, se realizó la entrevista clínica y la exploración oftalmológica. Los datos del estudio se recogieron en el cuaderno de recogida de datos.

3.2.1. Cuaderno de recogida de datos

En el CRD se registraron los siguientes datos de los pacientes:

- Número de Historia Clínica
- Fecha de Nacimiento
- Sexo
- Antecedentes oftalmológicos: presencia/ausencia
 - Tratamientos oftalmológicos
- Hábito tabáquico: fumador, no fumador, exfumador.
- Diabetes mellitus: presencia/ausencia
- HTA: presencia/ausencia
- Hipercolesterolemia: presencia/ausencia
- Mejor agudeza visual corregida
 - OD
 - OI
- Exploración de opacidad del cristalino
 - Signos de PEX
 - Presencia/Ausencia
 - Lateralidad
 - Localización: borde pupilar, anillo en cristaloides anterior
 - Grado de opacificación
 - Nuclear, cortical, SCP
 - Grado de opacificación: I, II, III, IV
- Presión intraocular mediante técnica de aplanación (mmHg)
 - OD
 - OI
- Exploración del fondo de ojo
 - Estado del nervio óptico: normal/alterado
 - Mácula: normal/alterada
 - Polo posterior: normal/alterado

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la versión SPSS v23 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU) (IBM Company. USA) con la colaboración de la Dra Cristina Sarasqueta del Departamento de Epidemiología del Instituto Bionostia.

Se realizó un análisis descriptivo mediante medias y desviaciones estándar para variables continuas y frecuencias y porcentajes, para variables categóricas. Para la comparación de medias se utilizó la T de Student o el Análisis de Varianza y el test de Chi cuadrado para la comparación de proporciones. Para la correlación de variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Para analizar la asociación de la PEX con los eventos cardiovasculares se realizó un análisis univariante para estudiar qué variables, de las posibles predictoras, estaban relacionadas con el odds de desarrollar un evento. Posteriormente se ajustó un modelo de regresión logística binaria con la PEX y la hipertensión como covariables.

El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

I. ESTUDIO DE CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ANÁLISIS DE DESENLACE

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA GENERAL

1.1. Características generales y distribución de factores de RCV

Durante el período de junio a diciembre de 2014 se registraron 1426 intervenciones de cirugía de catarata, de las cuales 108 correspondían a pacientes con PEX (prevalencia de PEX de 7,57%). De ellos, 5 pacientes (4,6%) tenían antecedentes de enfermedad cerebrovascular y 4 pacientes (3,7%) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, por lo que no fueron incluidos en el estudio.

Teniendo en cuenta los criterios indicados en la sección métodos (2-3 no PEX por cada paciente PEX), la muestra incluyó a 338 pacientes: 99 (29,3%) con síndrome PEX (cohorte PEX) y 239 (70,7%) sin síndrome PEX (cohorte no PEX). Los resultados de las variables estudiadas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 Descripción de la muestra general (cohorte PEX + cohorte no PEX)

VARIABLES		Número de pacientes	Media	Desviación estándar (DS)
Sexo	Hombre	164 (48,5%)		
	Mujer	174 (51,5%)		
Edad			78,06	6,54
	<60 años	2 (0,6%)		
	60-69 años	34 (10,1%)		
	70-79 años	160 (47,3%)		
	>80 años	142 (42%)		
Tabaco		32 (9,5%)		
Diabetes		73 (21,6%)		
HTA		210 (62,3%)		
Colesterol total (mg/dl)			203,2	40,3
HDL (mg/dl)			59,7	17,5
LDL (mg/dl)			121,26	34,8
PAS (mmHg)			136,1	12,9
PAD (mmHg)			74,9	9,1
ERICE (%)			34,5	14,7

1.2. Distribución de factores de riesgo cardiovascular según edad y sexo

La distribución de los factores de RCV estratificado por edad se muestra en la tabla 3.

Tabla 3 Distribución de factores de RCV estratificado por edad en la muestra general (cohorte PEX + cohorte no PEX. N=338)

	<60 años	60-69 años	70-79 años	>80 años	Valor p
HTA	1 (0,5%)	14 (6,7%)	94 (44,8%)	101 (48,1%)	0,007
Diabetes	0	6 (8,2%)	34 (46,6%)	33 (45,2%)	0,7
Tabaco (fumadores)	0	5 (15,6%)	18 (56,3%)	9 (28,1%)	0,3
Sexo					0,005
Mujer	1 (0,6%)	12 (6,9%)	76 (43,7%)	85 (48,9%)	
Hombre	1 (0,6%)	22 (13,4%)	84 (51,2%)	57 (34,8%)	

La distribución de factores de RCV estratificado por el sexo se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 Distribución de factores de RCV estratificado por sexo en la muestra general (cohorte PEX + cohorte no PEX. N=338). DS: desviación estándar

	Hombre		Mujer		Valor p
HTA	102 (48,6%)		108 (51,4%)		1,0
Diabetes	38 (52,1%)		35 (47,9%)		0,5
Tabaco	25 (78,1%)		7 (21,9%)		0,001
	Media	DS	Media	DS	
Colesterol total	195,45	39,5	210,54	39,81	0,001
Colesterol HDL	55,79	16,77	63,42	17,44	<0,005
Colesterol LDL	117,67	33,84	124,65	35,52	0,067
PAS	137,34	12,79	135	12,93	0,097
PAD	75,32	9,01	74,61	9,1	0,47
ERICE	35,18	13,95	33,86	15,33	0,41

2. CÁLCULO DEL RCV SEGÚN ERICE

En la tabla 5 se muestran los resultados del cálculo de RCV en pacientes PEX y no PEX. La media del valor de ERICE en el grupo PEX fue de 36,4% y en el grupo no PEX de 33,7% (p=0,13).

En el grupo PEX, ningún paciente tenía un nivel de ERICE bajo o leve. Dos (2,0%) pacientes presentaban un riesgo moderado, 11 (11,2%) pacientes un riesgo moderado-alto, 18 (18,4%) pacientes un riesgo alto y 68 pacientes (68,4%) presentaban un riesgo muy alto.

En el grupo no PEX, ningún paciente presentaba un nivel de ERICE bajo. 9 (3,8%) pacientes tenían un RCV leve, 4 (1,7%) pacientes un riesgo moderado, 44 (18,4%) pacientes por un riesgo moderado-alto, 43 (18%) un riesgo alto y 139 (58,2%) pacientes presentaban un nivel de ERICE muy alto.

Tabla 5 Cálculo del RCV según ERICE en las cohortes PEX y no PEX.

	ERICE						MEDIA
	BAJO <5%	LEVE 5-9%	MODERADO 10-14%	MODERADO- ALTO 15-19%	ALTO 20-29%	MUY ALTO >30%	
PEX	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,0%)	11 (11,2%)	18 (18,4%)	68 (68,4%)	36,41
NO PEX	0 (0%)	9 (3,8%)	4 (1,7%)	44 (18,4%)	43 (18%)	139 (58,2%)	33,72
Valor P	0,13						0,13

En la Figura 15 se muestra la distribución de los diferentes niveles de ERICE en las cohortes PEX y no PEX.

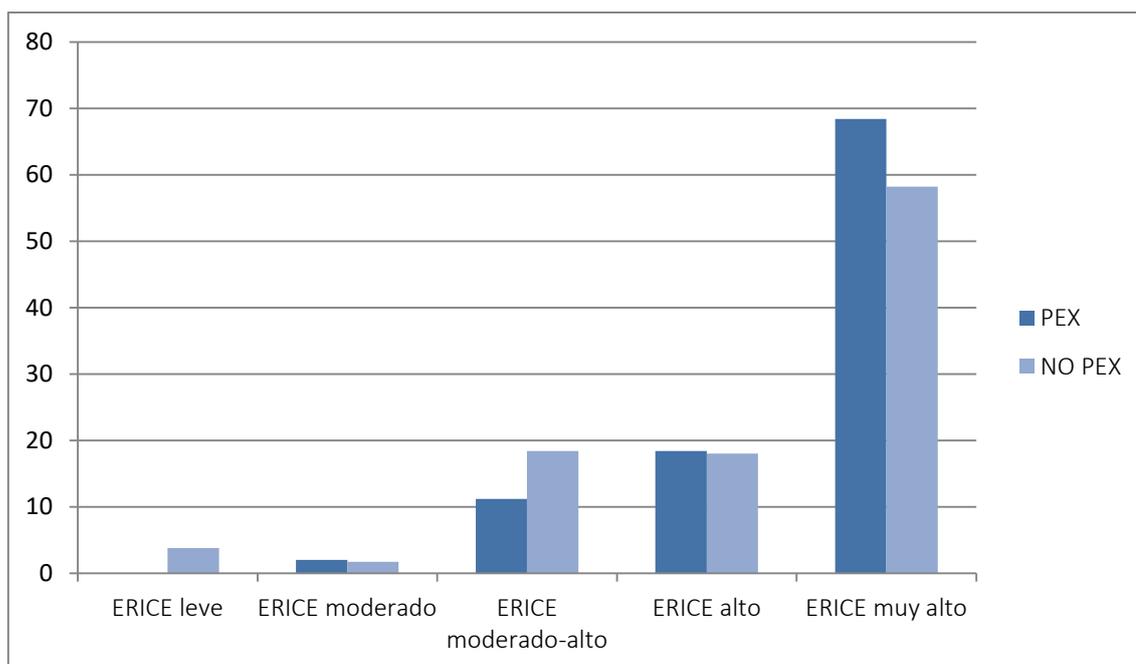


Figura 15. Distribución de los niveles de ERICE en las cohortes PEX y no PEX. Eje vertical: proporción de pacientes (%). Eje horizontal: grupos de ERICE.

2.1. Comparación de la distribución de factores de RCV en PEX y no PEX

La distribución de factores de RCV en el grupo PEX y no PEX se muestran en la tabla 6.

No se observaron diferencias respecto a la edad y el sexo en ambas cohortes. Existía diferencias significativas en los niveles de colesterol total y HDL colesterol. La proporción de pacientes con HTA fue significativamente mayor en la cohorte PEX.

Tabla 6 Distribución de factores de RCV en PEX y no PEX

VARIABLES	GRUPO				VALOR P
	PEX (N=99)		NO PEX (N=239)		
Media edad (DS)	77,97 (6,42)		78,11 (6,62)		0,86
<60 años	1 (1%)		1 (0,4%)		0,94
60-69 años	10 (10,1%)		24 (10%)		
70-79 años	47 (47,5%)		113 (47,3%)		
>80 años	41 (41,4%)		101 (42,3%)		
Sexo	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	0,19
	54	45	110	129	
	(54,5%)	(45,5%)	(46%)	(54%)	
Colesterol total (DS)	210,14 (40,4)		200,36 (40,03)		0,04
<200 mg/dl	38 (38,8%)		117 (49%)		0,059
201-250 mg/dl	44 (44,9%)		94 (39,3%)		
251-300 mg/dl	14 (14,3%)		28 (11,7%)		
>300 mg/dl	2 (2%)		0		
HDL colesterol (DS)	63,36 (18,7)		58,2 (16,8)		0,01
LDL colesterol (DS)	124,32 (35,4)		119,97 (34,6)		0,3
LDL bajo (<148 mg/dl)	74 (76,3%)		182 (77,8%)		0,77
LDL alto (>148 mg/dl)	23 (23,7%)		52 (22,2%)		
PAS	134,53 (11,4)		136,78 (13,4)		0,14
PAD	74,51 (8,9)		75,14 (9,1)		0,56
Tabaco	14 (14,1%)		18 (7,5%)		0,07
Diabetes mellitus	20 (20,2%)		53 (22,2%)		0,77
HTA	70 (71,4%)		140 (58,6%)		0,035

2.1.1. Comparación de la edad en diferentes grupos de ERICE

La distribución por edades en ambas cohortes estratificada según el grado de ERICE se muestra en la Tabla 7. Se observaron diferencias estadísticas, a excepción del grupo ERICE alto. En este grupo la edad de la cohorte no PEX era superior de la del grupo PEX ($P=0,02$; t student)

RESULTADOS

Tabla 7 Comparación de la media de edad en diferentes categorías de ERICE. En la categoría de ERICE Alto la media de edad de los pacientes PEX es menor que los no PEX.

	ERICE				
	LEVE	MODERADO	MODERADO-ALTO	ALTO	MUY ALTO
Media edad (años) PEX (DS)		64,5 (3,54)	74,91 (5,53)	73,23 (5,9)	80,26 (5,34)
Media edad (años) No PEX (DS)	64,78 (3,46)	64,25 (2,22)	75,0 (3,88)	76,45 (4,33)	80,87 (5,97)
Edad muestra general (DS)	64,78 (3,46)	64,34 (2,34)	74,99 (4,2)	75,5 (5,02)	80,67 (5,77)
Valor P		0,92	0,95	0,02	0,49

En la tabla 8 se compara la proporción de pacientes PEX y no PEX en cada rango de edad y nivel de ERICE. En el rango de edad de 70-79 años la proporción de pacientes PEX en el nivel de ERICE muy alto era significativamente mayor ($p=0,03$; chi cuadrado).

Tabla 8 Comparación de los grupos de edad en diferentes grupos de ERICE en la cohorte PEX y no PEX

EDAD (años)		ERICE					VALOR P
		LEVE	MODERADO	MODERADO-ALTO	ALTO	MUY ALTO	
<60	PEX	0	0	0	0	1 (100%)	0,3
	NO PEX	1 (100%)	0	0	0	0	
60-69	PEX	0	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)	2 (20%)	0,11
	NO-PEX	8 (33,3%)	4 (16,7%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	5 (20,8%)	
70-79	PEX	0	0	8 (17,4%)	12 (36,1%)	26 (56,5%)	0,03
	NO PEX	0	0	35 (31%)	33 (29,2%)	45 (39,8%)	
>80	PEX	0	0	1 (2,4%)	2 (4,9%)	38 (92,7%)	0,4
	NO PEX	0	0	5 (5%)	7 (6,9%)	89 (88,1%)	

2.2. Análisis de la asociación de PEX con HTA

Dividimos la muestra en 2 grupos: pacientes diagnosticados de HTA y pacientes sin HTA. Se analizó la distribución de la edad, sexo y presencia de PEX en ambos grupos.

Los resultados del análisis de HTA con la edad, sexo y presencia de PEX se muestran en la tabla 9. En el análisis univariado se mostró que la edad y la PEX se asociaban a la HTA. Posteriormente en el análisis multivariado se ratificó esta asociación, presentando la PEX una odds ratio (OR) de 1,79 para la presencia de HTA.

Tabla 9 Análisis de la edad, sexo y PEX con HTA. La HTA aumenta con la edad y se asocia a la presencia de PEX

	Análisis Univariado				Valor p	Análisis Multivariado	
	HTA		NO HTA			Odds ratio (OR)	Intervalo de confianza (IC)
Edad (media)	79,17 (6,35)		76,3 (6,52)		<0,0005	1,08	1,03-1,12
Sexo	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	0,7	1,1	0,69-1,74
	102 (48,6%)	108 (51,4%)	62 (48,8%)	65 (51,2%)			
PEX	PEX	No PEX	PEX	No PEX	0,03	1,79	1,06-3,1
	70 (33,3%)	140 (66,7%)	28 (22%)	99 (78%)			

2.2.1. Comparación de la medicación anti-hipertensiva

En la muestra general 210 pacientes estaban diagnosticados de HTA, de los cuales 190 tomaban medicación antiHTA. La información detallada del tratamiento antiHTA y las asociaciones farmacológicas se recoge en la tabla 10.

RESULTADOS

Tabla 10 Descripción del tratamiento antiHTA en PEX y no PEX. Los valores son número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje correspondiente.

	PEX	NO PEX
Monoterapia	17 (27,86%)	56 (43,4%)
Diurético	5 (8,2%)	17 (13,2%)
IECA	6 (9,8%)	14 (10,9%)
ARA-II	1 (1,6%)	7 (5,4%)
Calcio antagonista	5 (8,2%)	11 (8,5%)
Betabloqueante	0	7 (5,4%)
Politerapia	44 (72,13%)	73 (56,59%)
Diurético+IECA	7 (11,5%)	21 (16,3%)
Diurético+ARA-II	12 (19,7%)	25 (19,4%)
Diurético+Ca antag	10 (16,4%)	9 (7%)
Diurético+Betabloq	9 (14,8%)	9 (7%)
Ara II + Betabloque	6 (9,8%)	9 (7%)

En el grupo PEX 17 pacientes (27,86%) tomaban un fármaco anti-HTA y 44 pacientes (72,13%) tomaban 2 o más fármacos para controlar su HTA (Figura 16). En el grupo No-PEX 56 pacientes (43,4%) tomaban un solo fármaco y 73 pacientes (56,59%) tomaban 2 o más fármacos anti-HTA ($p=0,08$). Los fármacos más empleados fueron los diuréticos e IECA en monoterapia en ambas cohortes; los fármacos más empleados en politerapia fueron los diuréticos y calcio antagonistas.

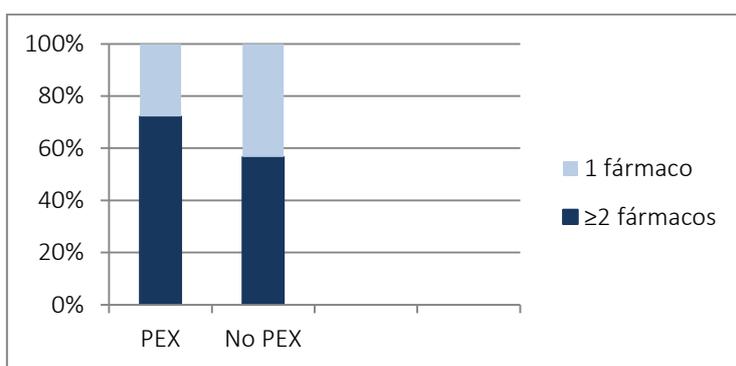


Figura 16 Comparación del número de fármacos anti-HTA en las cohortes PEX y no PEX. Eje vertical: proporción de pacientes (%). Eje horizontal: pacientes PEX y no PEX.

3. ANÁLISIS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Durante los cuatro años de seguimiento, 35 (9,7%) pacientes de la muestra general (cohorte PEX+cohorte no PEX; N=338) sufrieron algún evento cardiovascular; 10 pacientes presentaron cardiopatía isquémica aguda (2,8%) y 25 presentaron un accidente cerebrovascular agudo (6,9%).

En la cohorte PEX, 11 pacientes presentaron algún evento CV (prevalencia de enfermedad CV en la cohorte PEX: 11%) y en la cohorte no PEX 24 a (prevalencia de enfermedad CV en la cohorte no PEX: 10%)($p=0,8$; chi cuadrado). En el grupo PEX dos pacientes (2%) sufrieron un evento coronario agudo y en el grupo no PEX 8 pacientes (3,34%)(Figura 17). En lo que se refiere a enfermedad cerebrovascular, 9 pacientes PEX (9%) presentaron algún episodio de ACV, mientras que en el grupo no PEX fueron 16 (6,7%)($p=0,3$).

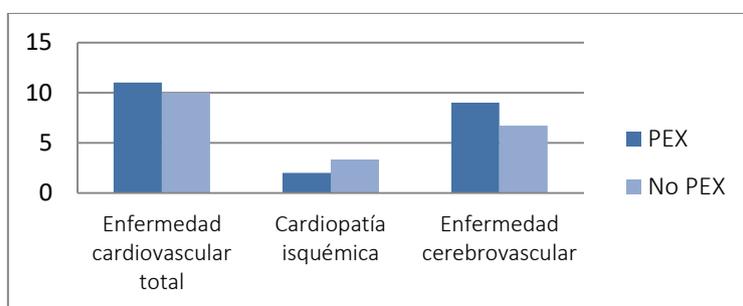


Figura 17. Comparación de eventos cardiovasculares a los cuatro años de seguimiento en cohortes PEX y no PEX. 11% de los pacientes PEX y 10% de los pacientes no PEX presentaron algún evento CV. 2% de la cohorte PEX y 3,34% de la cohorte no PEX sufrieron un evento de cardiopatía isquémica. 9% de la cohorte PEX y 6,7% de la cohorte no PEX presentaron enfermedad cerebrovascular. Eje vertical: % de pacientes.

En la tabla 11 se comparan la presencia de PEX y la distribución de los factores de RCV en pacientes que sufrieron un evento cardiovascular y en pacientes sin eventos. La HTA y la diabetes se asociaron a los eventos cardiovasculares.

Tabla 11 Comparación de presencia de PEX y factores de RCV en pacientes que sufrieron un evento cardiovascular y en pacientes sin ningún evento en cuatro años de seguimiento. La HTA y la DM se asocian al riesgo de presentar algún evento vascular.

	Evento vascular N=35	Sin evento vascular N=303	Valor p
PEX	11 (31,4%)	88 (29,04%)	0,92
Sexo	Mujer	17 (48,6%)	0,72
	Hombre	18 (51,4%)	
Edad (DS)	78,51 (5,94)	77,03 (6,62)	0,28
HTA	29 (82,9%)	181 (59,73%)	0,009
Tabaco	3 (8,6%)	29 (9,6%)	0,84
Diabetes	13 (37,1%)	60 (19,8%)	0,028
Colesterol total (media, mg/dl) (DS)	195,4 (40,97)	204,11 (40,21)	0,22
HDL colesterol (media, mg/dl) (DS)	55,51 (12,34)	60,2 (17,97)	0,065
LDL colesterol (media, mg/dl) (DS)	109,96 (35,46)	122,58 (34,58)	0,36

Agrupamos los rangos de RCV según ERICE en dos grupos y comparamos los eventos cardiovasculares en cada grupo de ERICE:

- ERICE bajo: corresponde a los rangos leve, moderado y moderado-alto.
- ERICE alto: corresponde a los rangos alto y muy alto.

Dos pacientes (5,7%) que sufrieron un evento cardiovascular pertenecían al grupo de ERICE bajo y 33 pacientes (94,3%) pertenecían al grupo de ERICE alto (p=0,025).

4. COMPARACIÓN DE LA MORTALIDAD

En 4 años de seguimiento fallecieron 55 (16,3%) individuos de la muestra general (cohortes PEX + no PEX); en el grupo PEX fallecieron 19 personas (19,4%) y en el grupo no PEX lo hicieron 36 (15,1%)($p=0,33$; chi cuadrado).

Las causas de fallecimiento en el grupo PEX fueron: ictus cerebral hemorrágico y/o isquémico (3), enfermedad neoplásica diseminada (6), sepsis (3), miocardiopatía dilatada (1), síncope/bloqueo cardiaco (1), insuficiencia renal crónica (1), cirrosis alcohólica (1), infección respiratoria (1) y causa desconocida (2).

Las causas de mortalidad en el grupo no PEX fueron: enfermedad neoplásica diseminada (16), insuficiencia cardiaca (3), infección respiratoria (3), traumatismo craneoencefálico con deterioro cognitivo (2), ACV (1), fibrosis pulmonar (1), broncoaspiración (1), cirrosis hepática por virus hepatitis C 1(1), insuficiencia renal (1), síncope de repetición (1), fractura de cadera (1) y causa desconocida (2).

En la tabla 12 se muestran la presencia de PEX y la distribución de los factores de RCV en las personas fallecidas y vivas. Entre los fallecidos, la proporción de varones era significativamente mayor, así como la presencia de HTA y los niveles de colesterol total, HDL y LDL colesterol.

Tabla 12 Comparación de presencia de PEX y factores de RCV en pacientes fallecidos y vivos en cuatro años de seguimiento. La proporción de PEX en los fallecidos fue de 34,5% y en los vivos del 28,3%.

	Fallecidos N=55	Vivos N=283	Valor p
PEX	19 (34,5%)	80 (28,3%)	0,33
Sexo			0,001
Mujer	17 (30,9%)	157 (55,47%)	
Hombre	38 (69,1%)	126 (44,52%)	
Edad (media)	78,63 (6,8)	76,87 (6,48)	0,06
HTA	45 (81,8%)	165 (58,3%)	0,001
Tabaco	7 (12,7%)	25 (8,83%)	0,45
Diabetes	15 (27,3%)	58 (20,5%)	0,28
Colesterol total (media, mg/dl)	187,71 (48,42)	206,12 (37,93)	0,01
HDL colesterol (media, mg/dl)	53,61 (14,91)	60,86 (17,78)	0,02
LDL colesterol (media, mg/dl)	110,76 (38,49)	123,18 (33,89)	0,03

Al analizar en RCV según ERICE, 2 personas fallecidas (3,6%) pertenecían al grupo de ERICE bajo y 53 (96,4%) pertenecían al grupo de ERICE alto ($p<0,0005$; chi cuadrado).

5. ANÁLISIS DE CARDIOPATIA ISQUÉMICA ASINTOMÁTICA MEDIANTE PRUEBA DE ESFUERZO

Se realizó una prueba de esfuerzo en cinta rodante a 46 pacientes: 20 (43,5%) pacientes del grupo PEX y 26 (56,5%) pacientes del grupo no PEX.

5.1. Análisis cuantitativo de la prueba de esfuerzo

La comparación de las variables cuantitativas de la prueba de esfuerzo se muestra en la tabla 13.

Dos pacientes (4,5%) alcanzaron menos de 5 METs en la prueba de esfuerzo; 27 pacientes (61,4%) alcanzaron entre 5 y 8 METs y 15 pacientes (34,1%) alcanzaron más de 8 METs.

En el grupo PEX la media de METs alcanzado en la prueba de esfuerzo fue de 7 (DS 2,03) y en los pacientes no PEX fue de 7,74 (DS 2,08) ($p=0,27$; t student). En el grupo PEX 3 pacientes (15,8%) alcanzaron <5 METs, 11 pacientes (57,9%) 5-8 METs y 5 pacientes (26,3%) >8 METs. En el grupo no PEX, ningún paciente se encontraba en el rango inferior a 5 METs, 16 pacientes (61,5%) alcanzaron 5-8 METs y 10 pacientes (38,5%) >8 METs ($p=0,09$; chi cuadrado).

La media de ERICE en el rango de < 5 METs fue de 34%; en el rango de 5-8 METs fue de 22,7% y en el nivel superior a 8 METs fue de 19% ($p=0,18$; t student). Agrupamos el RCV en ERICE alto y bajo. Todos los pacientes que alcanzaron <5 METs pertenecían al grupo de ERICE alto, 51,9% de los pacientes que alcanzaron entre 5 y 8 METs pertenecían al ERICE alto y 40% de los pacientes con >8 METs tenían un ERICE alto ($p=0,45$; chi cuadrado).

La media de la frecuencia cardíaca en reposo en el grupo PEX fue de 78,69 lpm (DS 16,17) y en el grupo no PEX fue de 86,13 lpm (DS 11,78). La media de la frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante la prueba de esfuerzo en el grupo PEX fue de 131,75 lpm (DS 21,92), frente a 140,55 lpm en el grupo No-PEX (DS 15,9).

En reposo, la media de PAS en el grupo PEX fue de 136,25 mmHg (DS 22,84) y en el grupo no PEX fue de 138,48 mmHg (DS 23,09). En cuanto a la PAD, la media en el grupo PEX fue de 78,44 mmHg (DS 8,9) y en el grupo no PEX de 80 mmHg (DS 12,25).

Durante el ejercicio, la PAS máxima alcanzada en el grupo PEX fue de 190,94 mmHg (DS 23,11), frente a 186,25 mmHg (DS 27,56) en el grupo No-PEX. En cuanto a la PAD máxima alcanzada en el grupo PEX, ésta fue de 78,75 mmHg (DS 7,19) y en el grupo no PEX fue de 88,75 mmHg.

Tabla 13 Comparación de las variables cuantitativas de la prueba de esfuerzo en pacientes PEX y no PEX. FC: frecuencia cardíaca. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica

VARIABLES	GRUPO		Valor P
	PEX	NO PEX	
METS (DS)	7,0 (2,03)	7,73 (2,08)	0,27
FC en reposo (latidos/minuto) (DS)	78,69 (16,17)	86,13 (11,78)	0,11
FC máxima (latidos/minuto) (DS)	131,75 (21,92)	140,54 (15,9)	0,15
PAS reposo (mmHg) (DS)	136,25 (22,84)	138,48 (23,09)	0,77
PAD reposo (mmHg) (DS)	78,44 (8,9)	80 (12,25)	0,67
PAS máxima (mmHg) (DS)	190,94 (23,11)	186,25 (27,56)	0,58
PAD máxima (mmHg) (DS)	78,75 (7,19)	88,75 (11,06)	0,003

5.2. Análisis cualitativo de la prueba de esfuerzo

La comparación de las variables cualitativas se muestra en la tabla 14.

Tres pacientes del grupo PEX evidenciaron cambios eléctricos durante la prueba de esfuerzo: uno de ellos presentó un descenso de ST de 1 mm en V2; otro paciente presentó una depresión horizontal del ST menor de 1 mm en cara inferior y de V4-V6; el tercer paciente presentó un infradesnivel de ST de 1 mm con pendiente ascenso en V5-V6 y cara inferior que se normalizó inmediatamente en la recuperación. Una paciente presentó una prueba clínicamente positiva con opresión torácica en máximo esfuerzo y respuesta hipertensiva con el ejercicio (250/90 mmHg) y sensación de cansancio que obligó a detener la prueba. Esta paciente tuvo escasa progresión de la frecuencia cardíaca (se encontraba bajo tratamiento betabloqueante) y alcanzó el 74% de su FCMT. Este resultado no se observó en ningún paciente del grupo no PEX. Sin embargo no existieron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,08$; Chi cuadrado).

El ECG en reposo fue anormal en 6 pacientes del grupo PEX (30%) y en 7 pacientes del grupo no PEX (26,9%). En el grupo PEX, 2 pacientes presentaron un bloqueo de rama derecha, un paciente fibrilación auricular y otro T negativas en las derivaciones V3-V5. En el grupo no PEX, 3 pacientes evidenciaron un bloqueo de rama derecha en el ECG basal, un paciente fibrilación auricular, un paciente T negativa en III con micro Q inferior, un paciente taquicardia sinusal basal y un último paciente hipertrofia ventricular izquierda ($p=1,0$; chi cuadrado).

La respuesta de la frecuencia cardíaca al esfuerzo fue exagerada en 5 pacientes del grupo PEX (26,3%) y en 6 pacientes del grupo No-PEX (23,1%) ($p=1,0$; chi cuadrado).

RESULTADOS

La respuesta de la presión arterial al esfuerzo fue patológica (respuesta hipertensiva exagerada) en 6 pacientes del grupo PEX (31,6%) y en 7 pacientes del grupo no PEX ($p=0,75$; chi cuadrado).

Un paciente del grupo PEX (5,3%) presentó dolor precordial durante la prueba. Ningún paciente del grupo no PEX presentó dicho cuadro ($p=0,42$; chi cuadrado).

Cuatro pacientes (21,1%) del grupo PEX presentaron arritmias (extrasístoles ventriculares) durante la prueba frente a cuatro del grupo no PEX (15,4%) ($p=0,7$; chi cuadrado).

Tres pacientes del grupo PEX (15,8%) presentaron cambios en el segmento ST del ECG durante la prueba de esfuerzo. Un paciente presentó alteraciones difusas de repolarización; otro paciente depresión del segmento ST en cara inferior y de V4-V6 y un tercer paciente presentó un descenso del ST de 1mm en V2. Ningún paciente del grupo no PEX presentó dichos cambios ($p=0,07$; chi cuadrado).

Tabla 14 Resultados de las variables cualitativas en la prueba de esfuerzo. FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial. 15% de los pacientes PEX presentaron cambios eléctricos en el segmento ST.

Variables	PEX (n=20)		No PEX (n=26)		Valor p
	Normal	Patológico	Normal	Patológico	
Resultado Prueba de Esfuerzo	17 (85%)	3 (15%)	26 (100%)	0 (0%)	0,08
ECG en reposo	14 (70%)	6 (30%)	19 (73,1%)	7 (26,9%)	1,0
Respuesta de FC al esfuerzo	14 (73,4%)	5 (26,3%)	20 (76,9%)	6 (23,1%)	1,0
Respuesta de PA al esfuerzo	13 (68,4%)	6 (31,6%)	19 (73,1%)	7 (26,9%)	0,75
Dolor precordial	18 (94,7%)	1 (5,3%)	26 (100%)	0 (0%)	0,42
Arritmias	15 (78,9%)	4 (21,1%)	22 (84,6%)	4 (15,4%)	0,7
Cambios del ST	17 (85%)	3 (15,8%)	26 (100%)	0 (0%)	0,07

5.3. Comparación de la distribución de factores de RCV en pacientes que han realizado la prueba de esfuerzo

En la tabla 15 se muestra la comparación de los factores de RCV de los dos grupos que realizaron la prueba de esfuerzo. Los pacientes PEX presentaron más HTA y tenían un nivel de ERICE más elevado que los pacientes no PEX.

Tabla 15 Comparación de factores de RCV en pacientes que realizaron la prueba de esfuerzo. Los pacientes PEX presentaban más HTA y mayor nivel de ERICE que los pacientes no PEX.

VARIABLES	GRUPO		Valor p
	PEX (n=20)	NO PEX (n=26)	
Edad (DS)	69,79 (4,77)	69,16 (4,62)	0,66
Sexo	Mujer	5 (25%)	0,07
	Hombre	15 (75%)	
Colesterol total (mg/dl) (DS)	215,37 (36,04)	208,8 (44,92)	0,61
HDL colesterol (mg/dl) (DS)	67,79 (13,99)	62,47 (15,53)	0,32
LDL colesterol (mg/dl) (DS)	124,02 (36,73)	132,78 (36,73)	0,44
Tabaco	3 (15%)	0 (0 %)	0,07
Diabetes mellitus	4 (20%)	5 (19,2%)	1,0
HTA	14 (73,7%)	9 (34,6%)	0,02
ERICE media (DS)	27,58 (8,56)	17,93 (8,03)	<0,0005

II. RESULTADOS DEL ESTUDIO CASOS-CONTROL

Se estudiaron 270 pacientes: 142 casos (pacientes ingresados en la planta de Cardiología con el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda) y 128 controles (pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica). Todos estos pacientes fueron examinados en consultas externas de Oftalmología, donde se les realizó una exploración oftalmológica completa.

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA ESTUDIADA

1.1. Elección de los Controles

De 5151 controles elegibles, se envió la carta de invitación para participar en el estudio a 568 personas (se eligieron 4 controles por cada caso). Se llamó telefónicamente a todas estas personas una sola vez. Dentro de este grupo, se pudo contactar con 465 personas (103 no respondieron a la llamada telefónica), de las cuales 153 aceptaron participar en el estudio (tasa de respuesta 33%). Tras excluir de esta muestra a los pacientes pseudofáquicos (25 casos), llegamos a una muestra final de 128 controles, que cumplían todos los requisitos y aceptaron formar parte del grupo de los controles.

1.2. Características de la muestra estudiada

Las características de la muestra en cuanto a edad, sexo, diabetes, dislipemia, hábito tabáquico y HTA se muestra en la tabla 16. En cuanto a los antecedentes oftalmológicos, 113 casos (79,6%) y 115 controles (89,8%) afirmaron no tener ningún antecedente oftalmológico conocido. 3 casos (2,1%) y 2 controles (1,6%) recibían tratamiento antiglaucomatoso. 5 casos (3,5%) y un control (0,8%) estaban diagnosticados de DMAE. Un caso (0,7%) tenía antecedentes de trombosis retiniana. 9 casos (6,3%) y 3 controles (2,3%) tenían un ojo ambliope. ($p=0,2$; chi cuadrado)

Tabla 16 Características de la muestra estudiada (Casos + Controles; N=270). Los valores pertenecen al número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje correspondiente. La edad se muestra como media y en rangos de edad.

		CASOS (n=142)	CONTROLES (n=128)	Valor p
Sexo	Mujer	27 (19%)	48 (37,5%)	0,001
	Hombre	115 (81%)	80 (62,5%)	
Edad media (DS)		70,25 (7,69)	68,21 (6,88)	0,02
<60 años		12 (8,5%)	11 (47,8%)	0,03
60-69 años		53 (37,3%)	69 (59,3%)	
70-79 años		63 (44,4%)	42 (32,8%)	
>80 años		14 (9,9%)	6 (4,7%)	
Diabetes		36 (25,4%)	24 (18,8%)	0,24
Dislipemia		62 (43,7%)	37 (28,9%)	0,02
Tabaco	No	86 (63,2%)	101 (78,9%)	0,01
	Fumador	23 (16,9%)	16 (12,5%)	
	Exfumador	27 (19,9%)	11 (8,6%)	
HTA		74 (52,1%)	54 (42,2%)	0,11

2. RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

2.1. Resultados de mejor agudeza visual corregida

La media de mejor agudeza visual corregida en el ojo derecho en los Casos fue de 0,1 logMAR (escala decimal: 0,83 (DS 0,23)) y en los Controles fue de 0,1 logMAR (escala decimal: 0,87 (DS 0,22)) (p=0,14; t student).

La media de mejor agudeza visual corregida en el ojo izquierdo en los Casos fue de 0,1 logMAR (escala decimal: 0,87 (DS 0,2)) y en los Controles fue de 0, logMAR (escala decimal: 0,9 (DS 0,15)) (p=0,2; t student).

2.2. Resultados del grado de opacidad del cristalino

Las características de la opacidad del cristalino del ojo derecho (OD) y del ojo izquierdo (OI) se muestran en la tabla 17.

Tabla 17 Descripción de la opacidad del cristalino según clasificación de LOCSIII y el grado de opacidad del cristalino en OD y OI. SCP: subcapsular posterior

CATARATA OD	CASOS	CONTROLES	Valor p	CATARATA OI	CASOS	CONTROLES	Valor p
LOCS III							
Nuclear	104 (73,2%)	111 (86,7%)	0,006	Nuclear	100 (70,4%)	106 (82,8%)	0,017
Cortical	31 (21,8%)	14 (10,9%)		Cortical	29 (20,4%)	18 (14,1%)	
SCP	7 (5%)	3 (2,4%)		SCP	13 (9,2%)	4 (3,1%)	
Grado de opacidad							
Grado 1	21 (15,4%)	41 (32,8%)	0,001	Grado 1	25 (18,7%)	40 (32,3%)	0,002
Grado 2	66 (48,5%)	63 (50,4%)		Grado 2	64 (47,8%)	64 (51,6%)	
Grado 3	41 (31,1%)	18 (14,4%)		Grado 3	37 (27,6%)	19 (15,3%)	
Grado 4	8 (5,9%)	3 (2,4%)		Grado 4	8(6%)	1 (0,8%)	

2.3. Resultados de PIO

La media de PIO en el ojo derecho en los Casos fue de 13,62 mmHg (DS 2,95) y de 13,75 mmHg (DS 2,97) en los Controles (p=0,3; t student).

La media de PIO en el ojo izquierdo en los Casos fue de 13,74 mmHg (DS 3,1) y de 14,12 mmHg (DS 3,06) en los Controles (p=0,27; t student)

2.4. Resultados de la exploración del fondo de ojo

La exploración del fondo de ojo en los Casos fue normal en 123 pacientes (91,1%) y patológica en 12 (8,9%). Dos pacientes presentaban signos de retinopatía diabética no proliferativa de grado moderado, 2 pacientes signos de retinopatía hipertensiva grado II, 3 pacientes signos de coroidosis miópica y 5 pacientes presentaban signos de DMAE (drusas en arcadas y/o polo posterior).

En los Controles, la exploración del fondo de ojo fue normal en 118 pacientes (92,2%) y patológica en 10 (7,8%). En los Controles, un paciente presentaba retinopatía diabética no proliferativa, 2 pacientes signos de coroidosis miópica y 7 pacientes presentaban signos de DMAE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la exploración del fondo de ojo en los Casos y en los Controles (p=0,83; chi cuadrado).

3. ANÁLISIS Y COMPARACIÓN DE PEX EN CASOS Y EN CONTROLES

Nueve pacientes (3,33%) de la muestra general presentaron signos de PEX en uno o ambos ojos cuando fueron explorados en la lámpara de hendidura. Siete pacientes (4,9%) pertenecían al grupo de los Casos y 2 pacientes (1,6%) al grupo de los Controles. La prevalencia de PEX en los Casos fue del 4,9% y en los Controles del 1,6% ($p=0,18$; chi cuadrado).

En 3 pacientes la PEX se podía observar en ambos ojos, mientras que en 6 pacientes la enfermedad se manifestaba de forma unilateral. En 7 pacientes se podían observar las manifestaciones de PEX en el borde pupilar y en 2 pacientes además se visualizaba el típico anillo en cristaloides anterior.

3.1. Descripción de los pacientes PEX

Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con PEX se describen en la tabla 18.

Tabla 18 Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con PEX (N=9). Se muestran los 9 pacientes que presentan PEX y sus antecedentes de cardiopatía isquémica, sexo (M: mujer; H: hombre), edad, diabetes (DM), dislipemia, hábito tabáquico y HTA.

Pacientes con PEX	Cardiopatía isquémica	Sexo	Edad	DM	Dislipemia	Tabaco	HTA
1	No	M	80	No	Si	No	No
2	No	M	70	No	No	No	Si
3	Si	H	80	No	No	No	Si
4	Si	H	79	Si	No	No	No
5	Si	H	75	No	Si	No	Si
6	Si	H	70	No	No	No	Si
7	Si	M	77	No	No	No	No
8	Si	H	78	No	No	No	Si
9	Si	H	64	Si	Si	Si	No

En la tabla 19 se muestran las características de la exploración oftalmológica de los pacientes con PEX.

RESULTADOS

Tabla 19 Resultados de la exploración oftalmológica de los 9 pacientes con PEX. Se muestra la agudeza visual (AV) en escala decimal, lateralidad de PEX, clasificación de la catarata según LOCSIII, PIO y exploración del fondo de OJO (FO). N: nuclear, C: cortical

Pacientes con PEX	AV OD	AV OI	Lateralidad PEX	Catarata OD		Catarata OI		PIO OD	PIO OI	FO OD	FO OI
				Tipo	Grado	Tipo	Grado				
1	1,0	1,0	Bilateral	N	1	N	1	12	12	Normal	Normal
2	1,0	1,0	OI	N	2	N	2	20	21	Normal	Normal
3	0,6	1,0	Bilateral	N	2	N	2	11	13	Normal	Normal
4	0,9	1,0	OD	N	3	N	3	16	16	Normal	Normal
5	0,9	1,0	Bilateral	C	2	C	1	17	17	Normal	Normal
6	0,6	0,4	OD	N	3	N	3	14	14	Normal	Normal
7	0,7	0,8	OI	C	3	C	3	15	16	Normal	Normal
8	0,7	0,7	OI	N	3	N	3	17	16	Normal	Normal
9	1,0	1,0	OD	N	1	N	1	12	13	Normal	Normal

En la tabla 20 se comparan las características clínicas en pacientes PEX y no PEX. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los factores de RCV.

Tabla 20 Comparación de las características clínicas de pacientes PEX y No PEX. Comparación del sexo, media de edad, presencia de diabetes, dislipemia, hábito tabáquico y HTA.

		PEX N= 9	NO PEX N=261	Valor p
Sexo	Mujer	3 (33,3%)	72 (27,6%)	0,14
	Hombre	6 (66,7%)	189 (72,4%)	
Edad (DS)		74 (5,56)	69,12 (7,38)	0,051
Diabetes		2 (22,2%)	58 (22,2%)	1,0
Dislipemia		3 (33,3%)	96 (36,8%)	0,8
Tabaco	No	8 (88,9%)	179 (70,2%)	0,39
	Fumador	1 (11,1%)	38 (14,9%)	
	Exfumador	0	38 (14,9%)	
HTA		5 (55,6%)	123 (47,1%)	0,25

En la tabla 21 se muestran los resultados de la exploración oftalmológica en pacientes PEX y no PEX. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 21 Comparación de los datos de la exploración oftalmológica de los pacientes PEX y no PEX. La AV se muestra en escala decimal y escala logarítmica.

		PEX N=9	NO PEX N= 261	Valor p
AV OD	escala decimal (DS)	0,82 (0,17)	0,84 (0,22)	0,7
	logMAR	0,1	0,1	
AV OI	escala decimal (DS)	0,87 (0,21)	0,88 (0,17)	0,9
	logMAR	0,1	0,1	
PIO OD	mmHg (DS)	14,88 (2,93)	15,17 (3,36)	0,8
PIO OI	mmHg (DS)	15,33 (2,73)	15,41 (3,53)	0,9
Catarata OD	Grado 1	2 (22,2%)	60 (23,8%)	0,56
	Grado 2	3 (33,3%)	126 (50%)	
	Grado 3	4 (44,4%)	55 (21,8%)	
	Grado 4	0	11 (4,4%)	
Catarata OI	Grado 1	3 (37,5%)	62 (24,8%)	0,74
	Grado 2	1 (12,5%)	127 (50,8%)	
	Grado 3	4 (50%)	52 (20,8%)	
	Grado 4	0	9 (3,6%)	

DISCUSIÓN

I. RIESGO CARDIOVASCULAR

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

Las cohortes de PEX y no PEX se han obtenido en base a la presencia/ausencia de signos de PEX en la historia clínica de cada paciente, a partir de las descripciones realizadas por diferentes oftalmólogos antes de ser intervenidos de cirugía de catarata. A pesar de que los pacientes fueron evaluados tras midriasis farmacológica, es sabido que la presencia de PEX puede pasar desapercibida, sobre todo en estadios precoces de la enfermedad.

La exclusión de los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular es fundamental a la hora de calcular el riesgo de sufrir un evento CV. De esta forma, obtuvimos dos muestras sin antecedentes de dichas enfermedades y además de calcular el RCV individual, medimos los eventos CV sufridos en un periodo de cuatro años.

Uno de los criterios de inclusión era que todos los participantes tuvieran registrados en la historia clínica los antecedentes médicos durante el último año. Todos los pacientes habían sido valorados previamente por sus médicos de atención primaria, se habían hecho controles de analítica, presión arterial, registro de factores de RCV etc. Es decir, estos pacientes no pertenecían a la población general, sino que habían pasado el “filtro” de atención primaria y estaban diagnosticados y tratados de su HTA, DM, hiperlipidemia etc. Los resultados observados probablemente diferirían si se hubiera evitado este sesgo de selección, eligiendo a los pacientes del censo poblacional.

Todas las variables (excepto el hábito tabáquico, que se preguntó durante la entrevista) se obtuvieron a través de la historia clínica de cada paciente. Consideramos que este método es más fiable a la hora de obtener los datos que preguntar al paciente durante la entrevista clínica, ya que se trata de pacientes de edad avanzada, polimedicados y que a menudo desconocen sus antecedentes médicos o los tratamientos farmacológicos. De esta forma, revisando la historia de atención primaria, donde se registra el tratamiento farmacológico completo y los antecedentes médicos, se recogieron con más exactitud las variables que se querían estudiar.

2. MÉTODOS DE ESTUDIO DEL RCV. ELECCIÓN DE LA FÓRMULA ADECUADA PARA EL CÁLCULO DEL RCV

Existen varios sistemas de cálculo del riesgo en Europa y Estados Unidos (ERICA, 1991; Assmann, 2002; Conroy, 2003; Hippisley-Cox, 2008) pero la mayoría de ellos solo se han validado en poblaciones de mediana edad o en zonas con un riesgo relativamente alto de enfermedad coronaria y no tiene en cuenta el efecto de las medicaciones utilizadas para el control de los factores de riesgo (Liew, 2011; Cooney, 2009). Se ha realizado una calibración de estas puntuaciones en países con unas tasas de enfermedad coronaria inferiores, como China y España, y se ha validado en el estudio VERIFICA (Marrugat, 2007).

Las puntuaciones de riesgo existentes difieren ampliamente en lo relativo al riesgo basal de las poblaciones en estudio, los predictores y los resultados que tienen en cuenta. Así, la

DISCUSIÓN

puntuación de Framingham se centra en la incidencia de enfermedad coronaria mientras que la función SCORE, en la mortalidad por ECV en vez del riesgo total de ECV. La mayoría de las puntuaciones de riesgo existentes pueden usarse hasta los 75 años de edad y no tienen en cuenta los posibles efectos del tratamiento farmacológico de los factores de riesgo en la población en estudio, por lo que subestiman el riesgo cardiovascular real. La función SCORE no incluye la DM como factor de riesgo, y el algoritmo de Framingham subestima su repercusión (Gabriel, 2015).

La mayoría de puntuaciones existentes se han elaborado a partir de cohortes formadas principalmente por personas de mediana edad en la situación inicial, con lo que las personas ancianas han quedado infrarrepresentadas. Por ejemplo, la función SCORE se centra en personas de mediana edad y solo se recomienda su uso dentro de la franja etaria 45-65 años. La estimación del RCV en personas mayores de 70 años resulta problemática, ya que el poder predictivo de los factores de riesgo de ECV clásicos disminuye según avanza la edad (Gabriel, 2015).

Según la guía del grupo de trabajo conjunto *Fourth Joint Task Force* (ERICA, 1991), es importante desarrollar una puntuación del riesgo de ECV europea para zonas geográficas específicas e incluir a individuos de edades avanzadas para hacer posible una identificación más precisa de las personas asintomáticas con un riesgo elevado de ECV y poder aplicar de manera más efectiva las intervenciones preventivas destinadas a reducir este riesgo.

Las tablas de predicción de los eventos CV en España se han basado en las estimaciones del riesgo derivadas de poblaciones norteamericanas (REGICOR) o europeas (SCORE). Las puntuaciones adaptadas a España tienen limitaciones importantes, al proceder de muestras de población pequeñas, la mayoría basadas en cohortes ocupacionales y limitadas geográficamente a la zona nororiental de España.

La ecuación ERICE estima el riesgo absoluto de ECV (EC y ACV, eventos mortales y no mortales) e incluye la DM como factor de riesgo, junto con la edad, tabaquismo, PAS y colesterol total. Además, los datos de ERICE tienen la característica de incluir apartados para personas de 70-79 años y mayores de 80 años, y de tener en cuenta el uso de fármacos modificadores de los factores de riesgo. En Europa, sobre todo en el sur, la esperanza de vida está aumentando de manera notable. En consecuencia, se hace necesario empezar a prestar más atención al riesgo de estimación del riesgo de ECV en los individuos de edad muy avanzada. Se ha demostrado que los individuos mayores de 80 años obtienen un efecto beneficioso con las intervenciones preventivas como el tratamiento con fármacos antihipertensivos si tienen hipertensión (Beckett, 2008; Gabriel, 2015)

Por todo ello, dadas las características muestrales de este estudio (población española, gente mayor de 80 años) hemos decidido calcular el RCV utilizando las tablas de ERICE.

3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA GENERAL

A continuación vamos a discutir las características de la muestra general (conjunto de cohorte PEX y cohorte no PEX).

3.1. Prevalencia de síndrome PEX en pacientes con catarata

La prevalencia del síndrome PEX en la muestra general del estudio ha sido del 7,57%. Cuando se habla de prevalencia, es importante detallar el tipo de población al que se refiere. En nuestro caso, la prevalencia del 7,57% pertenece a la población de catarata (todos los pacientes habían sido intervenidos de catarata). Al ser la PEX una condición que se asocia a la catarata, sería lógico pensar que la prevalencia de PEX es mayor en la población de catarata que en la población general.

Esta cifra es muy baja en comparación con otros estudios publicados que calcularon la prevalencia de PEX en pacientes admitidos para cirugía de catarata: 16,4% (Sekeroglu, 2008), 27,9% (Andrikopoulos, 2009), 17,4% (Kovac, 2014). Es un hecho conocido que la prevalencia de PEX varía ampliamente de un país a otro, incluso entre diferentes regiones de un mismo país (Colin, 1988). Las variaciones geográficas, étnicas y genéticas explicarían la variabilidad de la prevalencia de este síndrome.

Sin embargo, la prevalencia de PEX observada en nuestro estudio es muy parecida a la observada por Sainz-Gómez y cols. en una población geriátrica de Navarra (Sainz-Gómez, 2003). En este estudio, la prevalencia de PEX entre los nacidos en Navarra fue del 7,9% frente al 21,2% de los no navarros. Además, la media de edad de este estudio (81 años) también se acercaba mucho a la nuestra (78 años). Hay otros estudios que analizaron la prevalencia de PEX en diferentes regiones de España y obtuvieron prevalencias muy superiores a las observadas en nuestro estudio y en el de Sainz-Gómez: 38,7% en pacientes con catarata y mayores de 80 años en Galicia (Moreno-Montañés, 1989), 25% en mayores de 80 años en Tarragona (Romero-Aroca, 2011) y 28% en mayores de 80 años en Pontevedra (Viso, 2010). En los dos últimos estudios los pacientes fueron elegidos del censo poblacional.

Podemos concluir, por lo tanto, que la prevalencia de PEX en pacientes intervenidos de catarata en nuestro hospital es muy parecida a la observada en Navarra, aunque sea muy inferior a la publicada en otras zonas de España.

3.2. HTA

La prevalencia de HTA en nuestro estudio ha sido de 62,3% en la muestra general, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. En los últimos años se han publicado varios estudios de base poblacional que han analizado la distribución de diferentes factores de RCV en la población española.

El estudio Di@bet.es es un estudio de base poblacional, que abarca a toda la población adulta española, que tiene el objetivo de conocer la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

Este estudio incluyó a 5048 individuos de 18-93 años. La prevalencia de HTA estandarizada por edad fue de 42,6% de la población total. Se vio que la HTA aumentaba con la edad y que su prevalencia era superior en los hombres hasta los 75 años, igualándose con la de las mujeres a partir de dicha edad. Este estudio mostró una prevalencia de HTA en pacientes mayores de 75 años de 88,7% (Menéndez, 2016).

Más recientemente, Corbatón-Anchuelo y cols., en un estudio poblacional llevado a cabo en seis Comunidades Autónomas de España y con una muestra de 3800 individuos de 31-77 años de edad, han observado una prevalencia de HTA del 25,45%. La prevalencia de HTA en la franja de edad de 61-77 años ha sido de 37,76% (Corbatón-Anchuelo, 2018).

Estas discrepancias son habituales en la literatura científica y es debida a la diversidad de metodologías y poblaciones entre los estudios. En nuestro estudio, la prevalencia de HTA en la muestra general es de 63,2%. Esta cifra es inferior a la observada en el estudio [Di@bet.es](#) en pacientes mayores de 75 años. La menor prevalencia que se ha detectado en nuestro estudio puede ser debida a que el diagnóstico de HTA se ha realizado en base a la toma de medicación antiHTA y al diagnóstico previo por atención primaria, sin medir la presión arterial (PA) de los participantes por parte del equipo investigador. En el estudio Di@betes la PA se midió con un monitor de PA validado y para el análisis se utilizó la media de tres mediciones tomadas con 2-3 minutos de diferencia. Se consideró que los sujetos tenían HTA si estaban tomando medicación antiHTA y/o su PAS era ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg (Menéndez, 2016). En nuestro estudio no se han tenido en cuenta los casos de HTA desconocida o no diagnosticada, dato que es considerable tener en cuenta debido a las altas prevalencias publicadas en diferentes estudios poblacionales (Menéndez, 2016; Corbatón-Anchuelo, 2018).

La media de PAS en la población total de nuestro estudio ha sido de 136,1 mmHg, mientras que la media de PAD ha sido de 74,9 mmHg. Estas cifras son muy parecidas a las observadas en el estudio poblacional de Menéndez y cols., donde la media de PAS en hombres fue de 137,53 mmHg y en mujeres de 127,36 mmHg y la media de PAD en hombres fue de 79,34 mmHg y en mujeres de 75,22 mmHg (Menéndez, 2016).

3.3. Diabetes mellitus

La prevalencia de DM en la muestra general de nuestro estudio ha sido del 21,6%. Soriguer y cols. llevaron a cabo un estudio poblacional en España, en el que la prevalencia de DM fue de 13,8%. En este mismo estudio, la prevalencia de DM en el rango de mayores de 76 años de edad, fue 20,7% en hombres y de 23,2% en mujeres, cifras que se parecen mucho a la observada en nuestro estudio (Soriguer, 2012).

3.4. Hábito tabáquico

El 9,5% de los pacientes de la muestra general son fumadores. Esta cifra se acerca mucho a la observada por otros autores. Así, según Lázaro y cols. la prevalencia de fumadores en España en el grupo de 65-74 años fue de 13,2% y en mayores de 75 años de 6,7% (Lázaro, 2001).

3.5. Efectos de la edad y el sexo sobre los factores de RCV

Hemos observado que la prevalencia de HTA aumenta con la edad, tal y como se ha evidenciado en otros estudios (Menendez, 2016; Corbaton-Anchuelo, 2018). No existen diferencias significativas en cuanto a la presencia de diabetes y tabaquismo en diferentes rangos de edad.

En nuestro estudio, prácticamente la mitad de las mujeres estudiadas son mayores de 80 años y la mitad de los hombres están en la franja de 70-80 años. Es decir, en la franja etaria más alta hay más mujeres que hombres y este dato puede influir en el cálculo de RCV, ya que el riesgo difiere en ambos sexos (Gabriel, 2015).

Cuando ajustamos los factores de RCV por el sexo, vemos que el hábito tabáquico es significativamente mayor en los hombres que en las mujeres. Los niveles de colesterol total son significativamente mayores en las mujeres, a expensas de mayor nivel de HDL colesterol. En el proyecto ERICE se observó que el colesterol sérico elevado aumentaba el riesgo de eventos coronarios agudos en los varones y en las mujeres menores de 70 años, pero a edades más avanzadas el riesgo no se incrementaba (Gabriel, 2015).

4. DESCRIPCIÓN DE LAS COHORTES

4.1. Cálculo del RCV según ERICE

En nuestro estudio hemos observado que la media de ERICE en los pacientes PEX (RCV de 36,41%) es mayor que en los no PEX (RCV de 33,72%), aunque esta diferencia no haya sido estadísticamente significativa. Llama la atención que en ambos grupos de pacientes la media de RCV es muy alta. Este resultado era esperable, ya que los sujetos participantes son de edad avanzada (media de 77,9 años grupo PEX y 78,1 años grupo no PEX) y la edad es el más potente predictor de riesgo de ECV tanto en mujeres como en hombres (Gabriel, 2015).

En cuanto a la distribución de diferentes grupos de riesgo de ERICE, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Ningún paciente presenta un RCV bajo porque todos los sujetos participantes son mayores de 50 años. La estratificación del riesgo es similar en ambos grupos y aunque no se hayan detectado diferencias significativas, la proporción de pacientes con muy alto RCV es mayor en el grupo PEX (68,4%) que en los no PEX (58,2%). Hemos observado que los pacientes con PEX presentan un RCV muy alto en mayor proporción que los pacientes no PEX, aunque esta diferencia no sea estadísticamente significativa.

Los autores de la fórmula de ERICE (Gabriel, 2015) observaron un patrón completamente diferente entre los dos sexos por lo que respecta a los factores de riesgo de ECV modificables. En los varones, la PAS alta fue el factor de riesgo de ECV con mayor valor predictivo, seguido de la DM y el tabaquismo, que tenían repercusiones similares. En las mujeres, la DM desempeñó un papel crucial, seguida por el del tabaquismo y la PAS muy alta (mayor de 180 mmHg). El tratamiento farmacológico antihipertensivo tuvo más influencia en los varones que en las

mujeres. La contribución de las concentraciones altas de colesterol total al riesgo cardiovascular fue baja tanto en los varones como en mujeres.

Éste es el primer trabajo, al menos en nuestro conocimiento, que analice el riesgo de desarrollar enfermedad CV en pacientes con PEX. Los trabajos publicados sobre este tema hablan sobre la prevalencia de enfermedad CV en pacientes PEX, los antecedentes de HTA, DM etc. pero ninguno analiza el RCV global de sufrir un evento CV. Hemos encontrado un artículo que calcula el RCV a 10 años utilizando la fórmula de SCORE en pacientes con artritis reumatoide. Al igual que en nuestro estudio, se aplicó la fórmula SCORE a pacientes con artritis reumatoide y pacientes sin la enfermedad, observando que los pacientes afectados de artritis reumatoide presentaban mayor RCV (De Campos, 2016).

4.2. Descripción de los factores de RCV en ambas cohortes

Se han registrado los factores de RCV que definen la ecuación de ERICE: edad, sexo, hábito tabáquico, niveles de colesterol total, colesterol HDL, PAS, PAD, diagnóstico de diabetes mellitus y diagnóstico de HTA. Aunque se encuentra fuera de ERICE, también se han registrado los niveles de colesterol LDL.

4.2.1. Edad

No hemos observado diferencias en la media de edad en el grupo PEX (77,97 años) y no PEX (78,11 años), debido a que en el diseño del estudio los pacientes no PEX fueron elegidos en función del mismo sexo y rango de edad que los pacientes PEX. Sin embargo, al comparar la edad en diferentes categorías de ERICE hemos observado que en la categoría de ERICE alto la edad de los pacientes PEX es significativamente menor que la de los pacientes no PEX. Este resultado se repite cuando estratificamos las cohortes en función de la edad: los sujetos PEX con edades comprendidas entre 70 y 79 años tienen mayor riesgo cardiovascular que los sujetos no PEX de la misma edad.

Pensamos que este hecho podría deberse a que en los pacientes PEX existiría otro factor de riesgo diferente a la edad que contribuiría al aumento del riesgo cardiovascular. Este factor de riesgo podría ser la HTA. No se han observado diferencias en el resto de categorías de ERICE en lo que respecta a la edad.

4.2.2. Sexo

No existen diferencias en cuanto a la distribución del sexo en ambos grupos, debido a que en el diseño del estudio los pacientes no PEX fueron elegidos en función del mismo sexo que los pacientes PEX.

4.2.3. Hipertensión arterial

En el presente estudio, la proporción de pacientes con HTA es mayor en el grupo PEX (71,4%) que en los no PEX (58,6%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Creemos que esta observación es clave a la hora de calcular el RCV. En nuestro estudio, la HTA es el único factor de RCV que es significativamente mayor en los pacientes PEX. Pensamos que el mayor RCV observado en el grupo PEX es debido a la mayor presencia de HTA en este grupo.

La asociación de PEX y HTA ya se observó previamente en el estudio australiano *Blue Mountains Eye Study* (Mitchell, 1997), en el que también se observó asociación con cardiopatía isquémica y antecedentes de accidente cerebrovascular. Los autores concluyeron que la PEX podría constituir una manifestación de un proceso de elastosis, que favorecía la afectación de la vasculatura de pequeño diámetro y el desarrollo de enfermedad vascular.

French y cols. en un estudio de cohortes basado en el Sistema de Salud de Veteranos, que incluía 1300 centros de salud en EEUU, compararon pacientes PEX con pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, con sinusitis crónica y con hiperplasia benigna de próstata. Se estudiaron 6000 casos de PEX, siendo la media de edad de 77 años. De ellos, 77,7% presentaban HTA, 72,6% hiperlipidemia y 33,4% diabetes. La media de edad y la prevalencia de HTA se acercan mucho a las observadas en nuestro estudio. Sin embargo, este estudio no demostró asociación entre PEX y HTA (French, 2017).

Speckauskas comparó 152 casos de PEX con 913 controles no PEX. La prevalencia de HTA en el grupo PEX fue de 76,8%, frente a 64,9% en el grupo no PEX. Además, vieron que la HTA era más prevalente en casos de PEX con afectación bilateral que unilateral (Speckauskas, 2012).

Sin embargo, Siordia, en un metaanálisis que incluía 18 estudios, no encontró asociación entre PEX y HTA, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica crónica ni angina (Siordia, 2016).

En nuestro estudio no se han observado diferencias estadísticamente significativas en las medias de PAS y PAD. Es más, la media de PAS ha sido 2 mmHg mayor en el grupo no PEX que en el PEX. Estas observaciones obedecen a diferentes causas: por un lado, los sujetos que toman medicación anti-hipertensiva es razonable que tengan la presión arterial controlada. En nuestro estudio, la proporción de pacientes con medicación anti-hipertensiva ha sido menor en el grupo no PEX, lo cual puede justificar la mínima diferencia en la PAS que se ha observado entre los dos grupos. Por otro lado, los valores de PAS y PAD registrados son medidas puntuales y no reflejan el comportamiento de la presión arterial durante 24 horas ni la respuesta ante el ejercicio, estrés etc. Para ver el comportamiento real de la presión arterial hubiera sido más interesante medir la PA durante 24 horas mediante un Holter de PA. Sin embargo, la medicación anti-hipertensiva modula la respuesta de la PA, de modo que los valores medidos en un holter de PA de 24 horas en sujetos medicados podría no reflejar el comportamiento real de la presión arterial. Por todo ello, consideramos que tiene más valor el diagnóstico de HTA realizado por el médico de Atención Primaria de cada sujeto participante, que las medidas aisladas de PAS y PAD.

La relación entre HTA y PEX podría tener un trasfondo histológico. Así, el síndrome PEX constituye una elastosis originado por exceso de síntesis y reducción de la degradación de las

microfibrillas elásticas (que incluyen fibrilina-1) y que la elastina es el componente principal de la matriz extracelular de arterias y arteriolas. Este hecho podría repercutir en el flujo sanguíneo, dado que la elastina es el principal componente de la matriz extracelular de arterias y arteriolas. De hecho, diversos autores han observado una asociación entre anomalías de la pared vascular y presencia de material PEX (Plateroti, 2015; Schlotzer-Schrehardt, 1991). Esta anomalía de la pared vascular afecta principalmente a la túnica íntima, con la consiguiente disfunción endotelial. Un estudio demostró una reacción endotelial alterada en la vasodilatación en comparación con vasos sanguíneos normales (Atalar, 2006). Todos estos hallazgos sugieren que la desregulación vascular que se observa en el síndrome PEX podría contribuir en la fisiopatología de las enfermedades arteriales, incluida la HTA.

4.2.4. Diabetes Mellitus

No se han observado diferencias en cuanto a la presencia de diabetes mellitus entre ambos grupos (20,2% en el grupo PEX y 22,2% en el grupo no PEX). Estos resultados se han observado en otros estudios (Allingham, 2001; Miyazaki, 2005; Brajkovic, 2007; Citirik, 2007; Sekeroglu, 2008; Praveen, 2011). Speckauskas, en un estudio poblacional llevado a cabo en Lituania con 1065 participantes, evidenció una prevalencia de diabetes similar al comparar sujetos con y sin PEX. Sin embargo, llama la atención la baja prevalencia de diabetes de este estudio en comparación con el nuestro (7,4% en el grupo PEX y 6,8% en el grupo no PEX). Pensamos que una de las razones de esta observación puede radicar en la menor edad de los sujetos incluidos en el estudio de (45-72 años) (Speckauskas, 2012).

Dos estudios analizaron la prevalencia de diabetes comparando sujetos normales con glaucoma PEX y GPAA, encontrando menores tasas de esta enfermedad en el grupo de glaucoma PEX (Jonas y Grundles, 1998; Tarkkanen, 2008).

Otros no han encontrado relación entre PEX y DM. En un estudio realizado en Grecia en pacientes sometidos a cirugía de glaucoma filtrante la tasa de diabetes fue 3,5 veces más frecuente en el grupo de pacientes con GPAA que en el grupo de pacientes con glaucoma-PEX (Konstas, 1998). Hay que señalar que la edad media en el primer grupo era significativamente mayor que la del segundo. Otro estudio realizado en Grecia encontró que la prevalencia de PEX era menor en pacientes diabéticos con retinopatía diabética proliferativa que en pacientes diabéticos sin retinopatía, no existiendo diferencias en la edad de ambos grupos (Psilas, 1991). Por último, Shingleton observó que la prevalencia de diabetes era significativamente menor en pacientes con catarata y PEX que en pacientes con catarata sin PEX (Shingleton, 2003).

En un estudio español realizado en Pontevedra y en el que se estudiaron 1155 sujetos, se observó mayor prevalencia de diabetes en pacientes con PEX que en pacientes sin PEX (OR 1,98). Sin embargo, no se observaron asociaciones con HTA ni con enfermedad cardiovascular (Viso, 2010).

4.2.5. Niveles de colesterol

Las cifras de colesterol total han sido superiores en los PEX (210 mg/dl en PEX frente a 200 mg/dl en no PEX), así como el HDL colesterol (63 mg/dl en el grupo PEX y 58 mg/dl en los no PEX), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, las diferencias en estos niveles son muy pequeñas y no influyen en la práctica clínica: hay 10 puntos de diferencia en niveles de colesterol total y 5 puntos en HDL colesterol. Las tablas de ERICE clasifican los niveles de colesterol total en tres grupos: <5,2 mmol/l (<197 mg/dl), 5,2-6,4 mmol/l (197-243 mg/dl) y >7,8 mmol/l (>296 mg/dl). Pensamos que las diferencias observadas en nuestro estudio son demasiado pequeñas como para influir en el riesgo cardiovascular total.

Otros autores han observado hallazgos similares en otros estudios. Así, Speckauskas no encontró diferencias en los niveles de colesterol total, HDL y LDL colesterol en pacientes con y sin PEX. En este estudio la media de colesterol total en el grupo PEX fue de 220 mg/dl frente a 224 mg/dl en el grupo no PEX. Estos valores fueron ligeramente superiores a las observadas en nuestro estudio (210 mg/dl en el grupo PEX y 200 mg/dl en los no PEX) (Speckauskas, 2012).

4.2.6. Hábito tabáquico

No hemos observado diferencias en cuanto al hábito tabáquico en pacientes con y sin PEX. Hemos clasificado a los sujetos participantes en fumadores y no fumadores, sin haber tenido en cuenta el número de cajetillas/año ni la duración del hábito tabáquico entre los primeros, y la posible condición de exfumadores entre los segundos.

El hábito tabáquico se ha estudiado en varias publicaciones previamente, pero en ninguna de ellas se ha encontrado asociación con la PEX (Mitchell, 1997; Mc Carty y Taylor, 2000; Arnarsson, 2009; Viso, 2010; Arnarsson, 2013). Un estudio analizó la duración del hábito tabáquico e identificó que la mayor duración del hábito tabáquico incrementaba el riesgo de aparición de la PEX. Los autores de este último estudio concluyeron que era necesario estudiar este aspecto en futuros estudios (Speckauskas, 2012).

5. INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE PEX CON LA HTA

Para realizar este análisis hemos dividido la muestra en dos grupos: grupo de pacientes diagnosticados de HTA (n=210) y grupo sin HTA (n=127). En ambos grupos hemos comparado las variables edad, sexo y presencia de PEX.

Los pacientes hipertensos son significativamente mayores que los no hipertensos. Es conocido que la prevalencia de HTA aumenta con la edad, tal y como hemos mencionado anteriormente (Menendez, 2016).

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del sexo en los grupos de HTA y no-HTA.

La presencia de PEX en el grupo HTA es significativamente mayor que en el grupo no-HTA; esta asociación se repite en el análisis multivariado. Este resultado apoya el observado anteriormente, es decir, los pacientes con PEX tienen más HTA y los pacientes con HTA tienen más PEX. Tal y como hemos detallado anteriormente, la relación entre síndrome PEX y HTA fue descrita anteriormente por diversos autores (Mitchell, 1997; French, 2017; Speckauskas, 2012).

En cuanto a la relación de PEX y número de fármaco antiHTA, los pacientes con PEX precisan tratar su HTA con dos o más fármacos en mayor proporción que los pacientes no PEX, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Es decir, los pacientes PEX necesitan tomar más medicación que los pacientes no PEX para controlar su HTA. No hemos encontrado ningún trabajo que estudie la relación entre el número de fármacos antiHTA y la PEX.

6. INTERPRETACIÓN DEL ANÁLISIS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

6.1. Análisis de eventos cardiovasculares en la muestra general

Hemos seguido al total de los sujetos participantes en el estudio durante cuatro años y hemos registrado la tasa de eventos cardiovasculares no fatales (eventos coronarios y accidentes cerebrovasculares). De los 35 pacientes (9,7%) de la muestra general que han sufrido algún evento cardiovascular, 10 pacientes (2,8%) han presentado cardiopatía isquémica aguda y 25 (6,9%) han presentado un accidente cerebrovascular agudo

En el estudio *EPICARDIAN* la prevalencia global de IAM seguro fue de un 4%. Este estudio es uno de los pocos realizados en España en gente mayor de 65 años, que tiene como objetivo conocer la prevalencia e incidencia de angina, IAM, ictus, y sus principales factores de RCV. En él, la incidencia acumulada en 3,2 años fue de 1,4% de IAM seguro no fatal (Gabriel, 2004). Esta cifra se acerca mucho a la observada en nuestro estudio (incidencia de cardiopatía isquémica aguda en cuatro años de 2,8%).

En los sujetos de nuestro estudio que han sufrido un evento cardiovascular la presencia de HTA y diabetes es estadísticamente significativa. Como es sabido, tanto la HTA como la diabetes desempeñan un papel crucial como factores de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Gabriel, 2015). No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de otros factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, niveles de colesterol total, LDL y HDL.

Para una mejor interpretación de los resultados hemos agrupado los niveles de ERICE en dos grupos de riesgo: ERICE bajo y alto. Hemos observado que la gran mayoría de los eventos cardiovasculares han ocurrido en sujetos de las categorías de ERICE alto. De esta forma podemos concluir que la ecuación de ERICE permite predecir con bastante exactitud el riesgo individual total de enfermedad cardiovascular en la muestra general de nuestro estudio.

6.2. Comparación de eventos cardiovasculares en ambas cohortes

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de PEX en los sujetos que han sufrido algún evento. Tras cuatro años de seguimiento, los pacientes del grupo PEX no han tenido más eventos cardiovasculares que los pacientes sin PEX. El hecho de que los pacientes tuvieran los factores de RCV tratados previamente por sus médicos de atención primaria parece haber influido en este resultado.

6.2.1. Cardiopatía isquémica

El 2% de los pacientes PEX y el 3,34% de los pacientes no PEX han sufrido algún evento coronario durante el seguimiento.

A la hora de estudiar la asociación entre síndrome PEX y cardiopatía isquémica, hay que tener en cuenta que la mayoría de estudios publicados son estudios retrospectivos. En ellos se analiza la prevalencia de cardiopatía isquémica mediante cuestionarios, historia clínica o estudios electrocardiográficos. No hemos encontrado estudios longitudinales que analicen el desarrollo de eventos coronarios a lo largo del tiempo en pacientes con PEX.

La asociación de PEX con aumento de RCV se describió por primera vez por Mitchell en el año 1997 en el *“Blue Mountains Eye Study”* (Mitchell, 1997). Pocos años antes, Streeten y cols. habían publicado que la PEX era una alteración sistémica, cuando evidenciaron la presencia de material PEX en piel y órganos viscerales (Streeten, 1990, 1992). Debido a esta distribución sistémica de la enfermedad, el *“Blue Mountains Eye Study”* estudió los antecedentes de enfermedad vascular sistémica. El estudio constató que los antecedentes de angina y HTA se asociaban de manera significativa con la existencia de PEX, no encontrándose asociación significativa con el infarto agudo de miocardio y ni con la ACV.

Sekeroglu y cols. estudiaron a 1480 pacientes que habían sido admitidos para cirugía de catarata. A través de una entrevista y la historia clínica se registraron los antecedentes de enfermedad sistémica. La PEX demostró estar asociada a antecedentes de enfermedad coronaria, no encontrándose asociación con antecedentes de HTA, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ni con alteraciones de la tiroides (Sekeroglu, 2008). Estos resultados discrepan con los observados en nuestro estudio en relación a la HTA. Sin embargo, en el estudio de Sekeroglu los antecedentes médicos se registraron en una entrevista clínica, pero no detallan cómo se hizo el diagnóstico de HTA ni la existencia de tratamiento anti-HTA.

Andrikopoulos y cols. llevaron a cabo un estudio transversal en Grecia que incluía 2140 pacientes admitidos para cirugía de catarata. Todos los pacientes fueron evaluados por un cardiólogo, que definía presencia de enfermedad coronaria de base, bien a partir de la historia de infarto de miocardio o bien de isquemia cardiaca. La PEX resultó estar significativamente asociada a enfermedad coronaria (Andrikopoulos, 2009).

DISCUSIÓN

Sepckauskas y cols. en una muestra de 1065 pacientes registraron los antecedentes de cardiopatía isquémica en base a la existencia de antecedentes documentados de infarto de miocardio o cambios isquémicos en ECG y los antecedentes de angina de pecho definido mediante el cuestionario de Rose (Rose, 1962). Sólo la HTA demostró estar significativamente asociada a la PEX. No se encontró asociación con cardiopatía isquémica, ni cambios isquémicos en ECG, ni historia de angina ni diabetes mellitus (Speckauskas, 2012).

En el mayor estudio poblacional publicado hasta la fecha, French y cols. estudiaron de forma transversal una cohorte de sujetos provenientes de 1300 centros de salud a lo largo de todo EEUU. En este estudio se analizó la existencia de asociación entre PEX y enfermedad cardiovascular, en comparación con grupos de pacientes sin PEX (pacientes con GCAA, hipertrofia benigna de próstata y sinusitis crónica). Las enfermedades cardiovasculares que se identificaron mediante CIE-9 fueron: IAM, cardiopatía isquémica aguda, subaguda y crónica, angina de pecho, fallo cardiaco congestivo, cardiomiopatía y aneurismas aórticos. Tras realizar ajuste por edad, sexo, HTA, hiperlipidemia, tabaco y consumo de alcohol, se vio que había asociaciones estadísticamente significativas de todas las formas de cardiopatía isquémica en comparación con los grupos de pacientes sin PEX (French, 2014).

En 2014 Kovac publicó un estudio transversal que incluía 674 pacientes admitidos para cirugía de catarata en un hospital terciario de Serbia. Los datos de enfermedades sistémicas se obtuvieron mediante entrevista clínica con el paciente. Este estudio concluyó que existía asociación significativa entre PEX y cardiopatía isquémica. Por el contrario, no evidenció asociación con HTA, diabetes mellitus, ACV y arritmias cardíacas (Kovac, 2014).

En España, Romero-Aroca y cols. realizaron un estudio transversal en Tarragona, que incluía a 2342 pacientes. La muestra se obtuvo de forma aleatoria del censo poblacional. Los datos de antecedentes de enfermedades sistémicas se obtuvieron mediante la historia clínica. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre PEX e historia de cardiopatía isquémica e HTA (Romero-Aroca, 2011). Este resultado discrepa con el observado en nuestro estudio, en lo que respecta a la HTA. En el estudio de Romero-Aroca el nivel a partir del cual se etiquetó de HTA fue mayor que en nuestro estudio, es decir, el diagnóstico de HTA se hizo por la presencia de valores por encima de 160 mmHg de PAS y por encima de 95 mmHg de PAD, mientras que en nuestro estudio el corte fue 140/90 mmHg. Además, la edad media de los pacientes del estudio de Romero-Aroca y cols. era menor que en nuestro estudio (68,31 años vs 78,06 años).

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar la mayor incidencia de afectación cardiovascular en sujetos con PEX. Es sabido que los niveles de homocisteína plasmática juegan un papel importante en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Varios estudios han demostrado que los pacientes con PEX presentan niveles elevados de homocisteína en sangre en comparación con controles sanos (Bleich, 2004; Roedl, 2007; Puustjarvi, 2004; Tranchina, 2011). Se han identificado niveles elevados de homocisteína en plasma, humor acuoso y lágrima de los pacientes con PEX. Estos hallazgos pueden explicar el elevado riesgo cardiovascular en sujetos con PEX, ya que los niveles elevados de homocisteína plasmática se han asociado a diversas alteraciones vasculares, como el ACV, IAM y enfermedades venosas oclusivas (Liao, 2007).

6.2.2. Accidente cerebrovascular

La prevalencia de ACV en la muestra general fue del 6,9%. En lo que respecta a las cohortes, ésta fue superior en el grupo PEX que en el no PEX (9% frente a 6,7%), aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa. Este resultado se parece al observado por Romero-Aroca y cols., quienes constataron que los pacientes con PEX presentaban antecedentes de enfermedad cerebrovascular en mayor proporción que los pacientes sin PEX. Sin embargo, al realizar la regresión logística tras introducir otros factores de riesgo de ECV, evidenciaron que esta asociación no era estadísticamente significativa (Romero-Aroca, 2011).

Akarsu observó que los pacientes con glaucoma PEX tenían reducida la velocidad de flujo en la arteria cerebral media, lo cual predisponía a la enfermedad cerebrovascular (Akarsu, 2005). Además, diversos autores han observado que la perfusión cerebral total de los pacientes PEX es más baja de lo normal, favoreciéndose la aparición de isquemia e infarto cerebral (Harris, 2003; Stroman, 1995; Ong, 1995). Un estudio puso de manifiesto que las enfermedades cerebrales crónicas, tales como demencia senil, atrofia cerebral e isquemia cerebral crónica, eran más prevalentes en pacientes con glaucoma PEX (Ritland, 2004). En este estudio, los pacientes con glaucoma PEX presentaban mayor probabilidad de desarrollar eventos cerebrovasculares agudos que aquellos pacientes con glaucoma primario. Por último, la enfermedad de Alzheimer es otra de las enfermedades neurológicas que se ha asociado al síndrome PEX (Cumurcu, 2013; Linner, 2001).

7. MORTALIDAD

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a cuatro años en pacientes PEX y No PEX. A la hora de valorar la mortalidad, somos conscientes de que se trata de un periodo corto y de la imposibilidad de realizar estudios de mortalidad a largo plazo dado lo avanzado de la edad de nuestros pacientes. Svensson y cols., tras estudiar la mortalidad a 30 años, no encontraron asociación entre síndrome PEX y mortalidad de causa general (Svensson, 2015). Otros autores obtuvieron el mismo resultado al no encontrar asociación entre síndrome PEX y mortalidad debido a enfermedad cerebrovascular y enfermedades cardíacas (Ritland, 2004; Shrum, 2000; Grodum, 2004).

Los resultados de estos estudios contrastan con aquellos que han encontrado asociación entre PEX y enfermedad CV (Mitchell, 1997; Sekeroglu, 2008; Andrikopoulos, 2009; French, 2014; Kovac, 2014). Así, parece lógico pensar que si la PEX se relaciona con la cardiopatía isquémica, deberíamos encontrar una asociación entre PEX y mortalidad. Sin embargo los estudios de asociación PEX-enfermedad CV tienen la limitación de ser estudios retrospectivos, en los que se analizan los antecedentes de enfermedades CV mediante cuestionarios, sin hacer un seguimiento a lo largo del tiempo. En ellos no se mide la mortalidad, porque los pacientes sobreviven al evento CV sufrido tiempo atrás.

En nuestro estudio, hemos observado mayor mortalidad en los hombres que en las mujeres. También hemos observado que la mortalidad es significativamente mayor en pacientes afectos

de HTA. Curiosamente, los pacientes fallecidos tenían niveles más bajos de colesterol total y LDL.

8. ANÁLISIS DE CARDIOPATIA ISQUÉMICA ASINTOMÁTICA MEDIANTE PRUEBA DE ESFUERZO

8.1. Discusión de la metodología

Los pacientes que completaron la prueba de esfuerzo fueron elegidos por el investigador principal, de entre todos los participantes del estudio. Se eligieron a aquellos pacientes con una condición física adecuada para afrontar una prueba de esfuerzo, excluyendo a todos aquellos pacientes en sillas de ruedas o con otras dificultades para la movilidad. Nos encontramos ante un sesgo de selección, porque los pacientes elegidos se encontraban en mejores condiciones físicas, y por lo tanto no representan a la muestra general.

Este sub-estudio se ha realizado con un número reducido de participantes. Hay otros estudios de diseño parecido que se han llevado a cabo con muestras reducidas, pero que han obtenido resultados significativos. En un estudio se realizó una ecocardiografía doppler en 27 sujetos con PEX y 24 sujetos sin PEX. Los autores concluyeron que podía existir una asociación entre síndrome PEX y una discreta disfunción diastólica del miocardio (Bojic, 2005). Otro estudio analizó la presencia de cardiopatía isquémica silente mediante ecocardiografía doppler en 32 pacientes con PEX y 25 sin PEX. Los autores concluyeron que podía haber asociación entre síndrome PEX e isquemia miocárdica subclínica en pacientes asintomáticos o sin signos de cardiopatía isquémica (Demir, 2011). En ambos estudios se realizó una ecocardiografía doppler en reposo. Nosotros preferimos realizar una prueba de estrés no invasiva, porque durante el ejercicio se produce un aumento de los requerimientos de oxígeno por parte del músculo esquelético y cardíaco, poniendo de manifiesto los signos de isquemia miocárdica que no se observan en reposo. No hemos encontrado estudios que analicen signos de cardiopatía isquémica asintomática en pacientes con PEX mediante la prueba de esfuerzo.

8.1.1. Elección de la Prueba de Esfuerzo como método para detectar cardiopatía isquémica asintomática

Hay varias pruebas de estrés no invasivas para detectar signos de cardiopatía isquémica crónica (tabla 22). La prueba electrocardiográfica durante el ejercicio es una buena opción para los pacientes que pueden hacer ejercicio y tienen un ECG de base sin alteraciones (a todos los pacientes se les realiza un ECG en reposo antes de realizar la prueba de esfuerzo); sin embargo, en otras situaciones es preferible utilizar una técnica de imagen. Los estudios de imagen se recomiendan en aquellos pacientes cuyo ECG muestra cambios durante la prueba de esfuerzo, pacientes sometidos previamente a cirugía de revascularización coronaria y cuando la clínica y los resultados de la prueba de esfuerzo no son concluyentes para el manejo clínico. Se debe realizar una prueba de imagen farmacológica en pacientes que no pueden realizar ejercicio físico. Las pruebas de imagen ofrecen información adicional al considerar la extensión, severidad y localización de la lesión miocárdica; estiman la extensión del tejido cicatricial y la

función del ventrículo izquierdo. Las pruebas de esfuerzo por imagen también están indicadas para valorar la funcionalidad previo a cirugía coronaria percutánea (Cassar, 2009).

Tabla 22 Comparación de la sensibilidad y especificidad de diferentes pruebas de estrés no invasivas. PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: single-photon emission computed tomography; RM: resonancia magnética (Cassar, 2009)

Prueba de estrés no invasiva	Sensibilidad	Especificidad
ECG de esfuerzo	0,68	0,77
SPECT de esfuerzo	0,87	0,73
SPECT Adenosina	0,89	0,75
PET Adenosina	0,89	0,86
Ecocardiografía en esfuerzo	0,86	0,81
Ecocardiografía Dobutamina	0,82	0,84
RM Dobutamina	0,89	0,84
RM Adenosina	0,84	0,85

8.1.2. Prueba de esfuerzo en sujetos asintomáticos

La elevada tasa de falsos positivos existente en adultos asintomáticos parecen desaconsejar esta prueba como método de despistaje de cardiopatía isquémica. Sin embargo, varios estudios han subrayado el significado pronóstico de la prueba de esfuerzo. De hecho, algunos parámetros que no están directamente relacionados con la isquemia miocárdica han demostrado ser predictores de mortalidad (Lauer, 2005). La respuesta cronotrópica al ejercicio y la frecuencia cardiaca en la recuperación son algunos de estos parámetros.

Las guías clínicas de *American College of Cardiology/American Heart Association* no recomiendan realizar pruebas no invasivas para detectar cardiopatía isquémica en pacientes asintomáticos, excepto en aquellos pacientes con evidencia de posible isquemia miocárdica en ECG o presencia en TAC de calcificaciones coronarias extensas.

8.1.3. Variables de la prueba de esfuerzo predictores de mortalidad

Varios estudios han analizado qué marcadores de la prueba de esfuerzo y periodo de recuperación se asocian a mortalidad global y mortalidad cardiovascular. Varios marcadores durante la prueba de esfuerzo, además de la depresión de ST en el ECG, se han asociado a mortalidad global y de origen cardiovascular. Aunque la depresión del ST durante el ejercicio sea un potente predictor de IAM, muerte súbita y muerte cardiovascular (Laukkanen, 2009;

Minkkinen, 2009), la incapacidad de alcanzar el 85% de la frecuencia cardiaca prevista parece ser un factor independiente para la mortalidad global (Adabag, 2008). Un estudio analizó qué variables de la prueba de esfuerzo eran los mejores predictores de la mortalidad global y por enfermedad cardiovascular. Observaron que la capacidad de ejercicio se asociaba inversamente a la mortalidad y concluyeron que la capacidad de ejercicio era el predictor más importante de mortalidad global y de origen cardiovascular (Korpelainen, 2016).

8.2. Interpretación de la muestra estudiada

Al analizar los grupos de pacientes sometidos a la prueba de esfuerzo, se observa que no existen diferencias en la edad de ambos grupos. Sin embargo, la distribución del sexo no es uniforme en ambos grupos, habiendo más hombres en el grupo PEX. Por otro lado, en el grupo PEX la proporción de pacientes hipertensos es significativamente mayor. El riesgo cardiovascular calculado es mucho mayor para los pacientes PEX, probablemente debido a la mayor proporción de hombres, hipertensos y fumadores en este grupo. Este hecho puede repercutir en los resultados de la prueba de esfuerzo, ya que a mayor RCV y mayor proporción de factores de RCV, mayor será la probabilidad de presentar signos de cardiopatía isquémica.

8.3. Interpretación de los resultados

8.3.1. Capacidad funcional/capacidad de ejercicio

No se han observado diferencias en la media de MET alcanzado en pacientes PEX y no PEX. La capacidad de ejercicio es uno de los mejores predictores de riesgo de futuros eventos adversos en individuos aparentemente sanos y en la población general, independientemente de los factores de riesgo clásicos. Un metaanálisis concluyó que por cada MET de incremento en la capacidad aeróbica, descendía en un 13% y 15% la mortalidad global y los eventos cardiovasculares (Kodama, 2009). Influyen varios factores en la capacidad de trabajo máximo alcanzado en una prueba de esfuerzo, como la familiarización del paciente con el equipo, la elección del protocolo de ejercicio adecuado, el nivel de entrenamiento, las condiciones ambientales, el tiempo de ejercicio etc. A la hora de estimar la capacidad de ejercicio, la cantidad de trabajo expresado en MET es preferible al tiempo de ejercicio, porque los protocolos y condiciones varían entre las diferentes pruebas (Fletcher, 2013; Gulati, 2003). Algunos estudios previos demostraron una menor supervivencia en individuos que alcanzaron <5 MET y mayor supervivencia en aquellos que alcanzaron >8 MET en la prueba de esfuerzo (Myers, 2002; Roger, 1998; Mark, 1991). Basándose en estos hallazgos, un estudio (Gulati, 2003) estableció rangos de menos de 5 MET, 5-8 MET y más de 8 MET. A la hora de valorar la capacidad de ejercicio nos hemos basado en éste último artículo.

En nuestro estudio tres pacientes que han obtenido menos de 5 MET pertenecen al grupo de PEX. Los pacientes que en la prueba de esfuerzo han presentado menor capacidad funcional pertenecen al grupo PEX. La proporción de pacientes que han alcanzado más de 8 MET es mayor en el grupo no PEX, aunque esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa.

Aunque no se han observado diferencias en la media de MET, la proporción de pacientes con baja capacidad funcional ha sido mayor en los pacientes con PEX. De forma análoga, la proporción de pacientes con alta capacidad funcional ha sido mayor en los pacientes no PEX. La relación de PEX y MET no se ha medido en artículos publicados hasta la fecha.

8.3.2. Respuesta de la frecuencia cardiaca al esfuerzo

La respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio ha sido normal en 73% de los sujetos PEX y en 76% de los sujetos no PEX. Podríamos concluir que, en nuestro estudio, la PEX no influye en la respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio.

Los restantes sujetos del estudio han presentado una respuesta acelerada. La respuesta acelerada de la frecuencia cardiaca durante el esfuerzo se ha observado tras reposo prolongado en cama, lo cual indica que la condición física de la persona a estudio juega un papel muy importante en la respuesta de la frecuencia cardiaca (Fletcher, 2013). La respuesta de la FC también se ve alterada, aunque en menor medida, ante situaciones de anemia, alteraciones metabólicas, volumen vascular, resistencia periférica o disfunción ventricular. A la inversa, el aumento de la frecuencia cardiaca menor de lo esperado puede ser atribuido a una buena condición física y buena función del ventrículo izquierdo. Pensamos que la respuesta acelerada de la FC observada en nuestros pacientes pudo deberse a unas condiciones físicas limitadas, más aún al tratarse de personas de edad avanzada (la media de edad en pacientes que realizaron la prueba fue de 69 años).

8.3.3. Respuesta de la presión arterial al ejercicio

La respuesta de la presión arterial al ejercicio ha sido exagerada en 31,6% de los pacientes con PEX y 26,9% de los pacientes sin PEX. Teniendo en cuenta la elevada proporción de pacientes diagnosticados de HTA en el grupo PEX, el comportamiento de la presión arterial debería ser más uniforme (es decir, menor subida de la PA) en los pacientes con PEX, ya que estos pacientes toman más medicación anti-HTA.

La presión sanguínea depende del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica. La PAS aumenta con el trabajo dinámico, como resultado del aumento del gasto cardíaco; la PAD permanece estable o disminuye ligeramente por la vasodilatación del lecho vascular. Una respuesta normal de la PAS al ejercicio depende del sexo (más alta en varones) y de la edad (más alta con la edad). Tras el ejercicio máximo, la PAS disminuye por el rápido descenso del gasto cardíaco.

En nuestro estudio, la PAD antes y durante el ejercicio permanece estable en los sujetos PEX. Sin embargo, en los sujetos no PEX, la PAD durante el ejercicio es mayor que en reposo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esta observación puede ser debida a que los pacientes no PEX tienen menos HTA que los PEX y por lo tanto, toman menos medicación anti-HTA, lo cual puede modificar el comportamiento de la presión arterial durante el ejercicio. El

comportamiento de la presión arterial durante el ejercicio no ha sido estudiado por otros autores.

8.3.4. Interpretación de los cambios eléctricos en ECG durante el ejercicio

Tres pacientes del grupo PEX presentaron cambios eléctricos durante la prueba de esfuerzo: uno de ellos presentó descenso de ST de 1mm en V2; otro paciente presentó depresión horizontal del ST menor de 1 mm en cara inferior y en V4-V6; el tercer paciente presentó infradesnivel de ST de 1mm con pendiente ascenso.

La depresión del segmento ST es la manifestación clásica de la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio. Los criterios estándar de positividad incluyen la depresión del ST ≥ 1 mm (0,1 mV) 60-80 mseg después del punto J (Fletcher, 2013). La depresión de ST con pendiente ascenso durante el ejercicio no es útil para predecir la presencia de isquemia miocárdica en la población general. Esta alteración eléctrica es muy prevalente en sujetos sanos, por lo que este resultado se considera falso positivo (Desai, 2002). Con estos requisitos, sólo un paciente de nuestro estudio cumple el criterio de positividad de isquemia miocárdica en la prueba de esfuerzo. Este paciente posteriormente fue sometido a una angiografía coronaria, donde se observó estenosis de una arteria coronaria, y se le realizó una angioplastia percutánea con colocación de *stent* en el vaso estenosado. Este paciente era un varón de 71 años con un nivel de ERICE del 41% (muy elevado).

8.3.5. Respuesta clínica durante el ejercicio

Un paciente del grupo PEX presentó dolor de tipo anginoso durante la prueba, con una respuesta hipertensiva exagerada. Sin embargo, no se detectaron cambios eléctricos mientras duró el cuadro de dolor. Los síntomas de angina durante la prueba de esfuerzo son predictores de enfermedad coronaria, sobre todo cuando se asocian a la depresión de ST en el ECG (Weiner, 1978), por lo que este paciente no cumplió criterios de isquemia miocárdica en la prueba de esfuerzo.

II. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO CASOS-CONTROL

1. DISCUSIÓN DE LA MUESTRA ESTUDIADA

1.1. Casos

Se han estudiado los pacientes que han sobrevivido a un evento coronario agudo y entre ellos los “menos graves”, es decir, pacientes ingresados en planta y que se encuentran en condiciones físicas adecuadas para ser trasladados al servicio de Oftalmología para ser explorados. No se han estudiado los pacientes ingresados en el servicio de Cuidados Intensivos, cuya situación clínica es más grave y el grado de isquemia miocárdica sería probablemente mayor. Por último, no se han estudiado los fallecidos por el evento coronario, bien en el hospital o bien las muertes súbitas fuera del ámbito hospitalario, en quienes probablemente la cardiopatía isquémica habría demostrado su mayor y más grave expresión. Citrik realizó un estudio de diseño similar, en el que los casos eran pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria en una coronariografía y los controles presentaban una coronariografía normal. Analizó la prevalencia de PEX en ambos grupos de pacientes, siendo ésta más prevalente en los casos (Citrik, 2007).

1.2. Controles

La tasa de respuesta a la hora de reunir a los controles fue baja (33%) en comparación con otros estudios. Esta tasa fue de 55,8% en el estudio Diabet@es (Menéndez, 2016) y del 39% en el estudio de Corbatón (Corbatón, 2018). Una de las razones de esta baja tasa de respuesta es la edad avanzada y la consiguiente comorbilidad asociada de los sujetos candidatos a controles, que dificultan la asistencia a una consulta hospitalaria, máxime en ausencia de síntomas oftalmológicos. Por otra parte, creemos que la tasa de respuesta sería mayor si hubiera sido el médico de atención primaria quien hubiera invitado al sujeto seleccionado a participar en el estudio.

1.3. Sexo y edad

Hay diferencias en la composición de ambos grupos en relación al sexo, habiendo más mujeres en el grupo de los controles. La explicación sería la mayor tasa de respuesta en el caso de las mujeres. Pensamos que esto no influye en los resultados, dado que el sexo no guarda relación con la PEX.

Los casos tienen una edad significativamente mayor que los controles, siendo la diferencia de dos años entre ambos grupos. Este resultado era de esperar, ya que la selección de los controles se hizo en base a rangos etarios de cinco años respecto a la edad de los casos. Creemos que esta diferencia es muy pequeña y no influye en las demás variables estudiadas. La tasa de respuesta ha sido mayor en los sujetos más jóvenes.

1.4. Distribución de los factores de RCV modificables

En nuestro estudio, la dislipemia y el hábito tabáquico son significativamente mayores en los pacientes que han sufrido el evento coronario. La presencia de DM y HTA también es mayor en los casos, aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa. En un estudio reciente se analizaron los factores de riesgo modificables clásicos en cuatro cohortes de pacientes que sufrieron un evento coronario agudo (Hubacek, 2017). En este estudio concluyeron que el tabaquismo (fumadores y exfumadores) era el principal factor de riesgo modificable para sufrir un evento coronario agudo, seguido de diabetes mellitus. Curiosamente, en este estudio se observó que los sujetos con evento coronario presentaban niveles significativamente menores de colesterol total que los sujetos sanos. Los autores concluyeron que el nivel de colesterol plasmático era un factor de riesgo cada vez menos importante en el desarrollo de eventos coronarios en comparación con otros parámetros lipídicos (colesterol LDL y HDL). En varios estudios se ha observado que el colesterol plasmático desciende tras un infarto agudo de miocardio (Fresco, 2002; Wattanasuwan, 2001)

2. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

2.1. Mejor agudeza visual corregida

No hemos observado diferencias en la mejor agudeza visual corregida de los casos y controles.

2.2. Grado de opacificación del cristalino

Según la clasificación de opacidades del cristalino LOCS III, la catarata de tipo nuclear es la más frecuente en ambos grupos. Sin embargo, la proporción de catarata cortical y de catarata subcapsular es mayor en los casos que en los controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Aún así, este hecho parece tener poca relevancia clínica, al no existir diferencias entre ambos grupos en cuanto a agudeza visual corregida.

2.3. Resultados de PIO

Los niveles de PIO se encuentran dentro de los valores normales y no existen diferencias entre ambos grupos.

3. PREVALENCIA DE PEX

3.1. Prevalencia de PEX en la muestra general

Nueve pacientes en total presentaban síndrome PEX, por lo que en nuestro estudio, la prevalencia global de PEX en pacientes con y sin cardiopatía isquémica es del 3,33%. En la literatura, la prevalencia del síndrome PEX varía ampliamente debido a diversas razones, como diferencias raciales o étnicas; distribución de la edad y sexo en la cohorte estudiada; criterios clínicos utilizados para diagnosticar el síndrome; la habilidad del examinador a la hora de detectar los signos precoces de la enfermedad etc. Por otra parte, diversos casos de PEX pueden pasar desapercibidos y no ser diagnosticados, bien por mala dilatación pupilar o bien por una exploración incompleta o deficiente del cristalino en la lámpara de hendidura (Ritch, 2001).

3.2. Prevalencia de PEX en la población general

La prevalencia de PEX en los controles ha sido del 1,6%. Esta cifra es muy inferior a la observada en otros puntos de España, tal y como se detalla más adelante. En el diseño del estudio se excluyeron a todos los pacientes intervenidos de catarata, pero a su vez, de manera indirecta, también se excluyeron a aquellos en cuya historia clínica aparecía el diagnóstico de catarata, aunque no estuvieran intervenidos. Esta prevalencia pertenece a un grupo de pacientes en cuya historia no tienen el diagnóstico de catarata ni de cardiopatía isquémica, por lo que este grupo no representa a la población general. Este dato es importante tener en cuenta a la hora de comparar prevalencias en la población general. Es esperable que la prevalencia de PEX en una muestra sin catarata y sin cardiopatía isquémica sea inferior a la observada en una muestra seleccionada aleatoriamente del censo poblacional o del censo de un centro de salud sin aplicar dichas restricciones. La prevalencia de PEX observada en los casos y en los controles ha sido del 3,33%. Pensamos que esta cifra se acerca más a una población general, por lo que utilizaremos esta prevalencia a la hora de comparar con otros países.

La PEX existe en todo el mundo, aunque las prevalencias varían ampliamente de un país a otro. Clásicamente, los países escandinavos son los que presentan mayor tasa de PEX. Las tasas más altas en personas mayores de 60 años se han registrado en Islandia (alrededor de 25%) y Finlandia (cerca del 20%) (Forsius, 1979; Krause, 1988), presentando niveles algo inferiores en países como Noruega, Suecia y Dinamarca. Los Judíos rusos que emigraron a EEUU presentan alta prevalencia de PEX (Levey, 1995).

Las comparaciones más significativas son aquellas realizadas por el mismo observador entre diferentes poblaciones. De esta forma, Aasved encontró prevalencias del 6,3%, 4% y 4,7% en pacientes mayores de 60 años que estaban ingresados en residencias de tercera edad en Noruega, Inglaterra y Alemania, respectivamente (Aasved, 1975). Forsius estudió pacientes mayores de 60 años provenientes de diferentes orígenes, como lapones, esquimales, islandeses, indios peruanos y tunecinos. En sus resultados llama la atención el hallazgo de prevalencias del 0% en esquimales de Groenlandia frente a 21% en esquimales de Islandia (Forsius, 1979).

La prevalencia de PEX en EEUU es generalmente similar a la de Europa Occidental. En el *Framingham Eye Study* se publicaron prevalencias del 0,6% en grupos de edad de 52-64 años y del 5% en edades comprendidas entre 75-85 años (Liebowitz, 1980). En poblaciones caucásicas del sur de EEUU la prevalencia es menor (prevalencia de 1,6% en 2121 pacientes mayores de 60 años) (Cashwell, 1988). Los afroamericanos presentaron una menor prevalencia que los caucásicos en este país (Cashwell, 1988; Ball, 1988).

La prevalencia de PEX puede incluso variar entre diferentes países con un medio ambiente similar y que se encuentran a pocos kilómetros de distancia. En un estudio realizado por Kozobolis en cuatro distritos de la Isla de Creta en pacientes mayores de 40 años, se encontraron prevalencias entre 11,5 y 27% (Kozobolis, 1997). En Francia la prevalencia global en mayores de 70 años es del 5,5% (en un estudio realizado por diferentes observadores), siendo del 20,6% en Brest (noroeste del país) y del 3,6% en Toulon (costa mediterránea) (Colin, 1988). Ringvold y cols. encontraron ratios del 10,2%, 19,6% y 21% en tres municipios muy próximos en el centro de Noruega (Ringvold, 1987).

Las razones subyacentes de las diferencias de la prevalencia tanto entre diferentes poblaciones como en poblaciones más homogéneas todavía permanecen desconocidas. Los patrones de distribución geográfica se pueden explicar por variaciones genéticas regionales o por influencia del medio ambiente. Las personas que viven en latitudes más bajas (Arabia Saudí, Grecia, Irán) desarrollan el síndrome PEX a edades más tempranas (Ringvold, 1999). La exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) puede o no estar relacionada (Forsius 1988; Taylor 1979; Heriot, 1983).

Por último, es probable que la prevalencia real del síndrome PEX sea superior a la que se detecta en base a una exploración clínica con lámpara de hendidura. Krause y cols. al estudiar mediante microscopia 100 cristalinios obtenidos de 98 pacientes tras extracción intracapsular de catarata, detectó la existencia de PEX en el 33% de los casos, de los cuales sólo en la mitad había existido un diagnóstico preoperatorio (Krause, 1978). Larsen estudió 100 ojos *postmortem* de 50 pacientes mayores de 70 años; tras el estudio microscópico, el 12% presentaban PEX, frente al sólo 3% en la exploración mediante lámpara de hendidura (Larsen, 1969).

3.3. Prevalencia de PEX en la población española

Moreno-Montañés, en el primer estudio que analizó la prevalencia del síndrome PEX en España, evidenció una prevalencia del 18,9% en una muestra de 850 pacientes mayores de 60 años residentes en el noroeste del país (Moreno-Montañés, 1989). La prevalencia observada en nuestro estudio es menor, probablemente debido a diferencias geográficas y factores genéticos.

Sainz-Gómez y cols. en el año 2003 publicaron un artículo sobre prevalencia y factores de riesgo del Síndrome PEX en pacientes geriátricos en Navarra, con una edad media de 81 años. El 10,1% de las personas presentaba pseudoexfoliación. La frecuencia detectada entre los nacidos en Navarra fue del 7,9% frente al 21,2% de los no navarros. Los autores concluyeron que la prevalencia del síndrome PEX en una población institucionalizada en Navarra parecía ser inferior

a otras zonas de España. (Sainz-Gomez, 2003). En nuestro estudio, la prevalencia de PEX en pacientes con catarata fue de 7,57% en una muestra con una media de edad de 78 años. Esta cifra se acerca mucho a la observada por Sainz-Gómez en pacientes nacidos en Navarra.

Romero-Aroca y cols., en el año 2011, realizaron un estudio para determinar la prevalencia del síndrome PEX y su vínculo con el estado de salud en cuatro municipios de Tarragona. Estudiaron 2342 pacientes, aleatoriamente seleccionados del censo poblacional, divididos en tres grupos: grupo 1 (60-69 años), grupo 2 (70-79 años) y grupo 3 (mayores de 80 años). La exploración consistió en el examen con lámpara de hendidura y microscopia especular corneal. La prevalencia global de PEX fue del 13,19%. En el grupo 1 la prevalencia de PEX fue del 7,99%; en el grupo 2 del 14,2% y en el grupo 3 del 25,06%. La presencia de enfermedades vasculares no fue significativa en el grupo PEX (Romero-Aroca, 2011). La prevalencia de PEX en este estudio es mayor a la observada en el nuestro, debido probablemente a diferencias geográficas y genéticas.

Viso y cols. estudiaron la prevalencia de Síndrome de PEX en 619 pacientes mayores de 40 años en la comarca de O Salnes de Pontevedra. La edad media de los pacientes fue de 63,4 años. Mediante una entrevista clínica se obtuvieron datos de enfermedades oculares y sistémicas previas y se les realizó una exploración oftalmológica completa. La prevalencia global de PEX fue de 6,5%. En el grupo de 40-60 años no se detectó ningún caso de PEX. En el grupo de edad de 60-69 años, la prevalencia de PEX fue del 5,7%; en el grupo de 70-79 años del 14,5% y en el grupo de mayores de 80 años la prevalencia fue del 28,3% (Viso, 2010).

3.4. Prevalencia de PEX en pacientes con cardiopatía isquémica

En nuestro estudio, la prevalencia de PEX en pacientes con cardiopatía isquémica ha sido de 4,9%, en un grupo con una media de edad de 70 años. La mayoría de los estudios publicados analizan la relación entre PEX y cardiopatía isquémica retrospectivamente, es decir, escogen a sujetos con PEX y registran los antecedentes de cardiopatía isquémica. En nuestro caso, hemos estudiado a pacientes tras un episodio de cardiopatía isquémica aguda y hemos observado la presencia o ausencia de signos de PEX.

Hay estudios publicados de menor escala con diseño de casos/control. Citrik y cols. (Citrik, 2007) realizaron un estudio en Turquía donde los casos eran pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria (diagnóstico realizado mediante coronariografía) y los controles eran sujetos sanos (coronariografía normal). Se observó que el 56% de los pacientes con coronariografía alterada presentaban PEX, frente al 24% de los sujetos con coronariografía normal. Llama la atención la elevada prevalencia de PEX en los controles (24%), cuando la prevalencia de PEX en mayores de 60 años en Turquía fue de 11,2%. Los autores concluyeron que existía una relación entre cardiopatía isquémica y síndrome PEX (Yalaz, 1992).

3.5. Características de los pacientes con PEX

Hemos observado que los pacientes con PEX son significativamente mayores que la media de edad en los casos y en los controles. No existen diferencias en cuanto a la distribución del sexo.

En cuanto a la distribución de factores de RCV modificables, los pacientes con PEX de nuestro estudio no presentan más HTA, ni DM ni hipercolesterolemia que el resto de los sujetos participantes. Tampoco se han observado diferencias en el hábito tabáquico.

La agudeza visual es similar en pacientes con PEX y no PEX.

Aunque no haya resultado estadísticamente significativo y aunque no ha tenido repercusión en la mejor agudeza visual corregida, los pacientes con PEX presentan un grado de opacificación mayor que los pacientes sin PEX.

No hemos observado diferencias en la PIO de pacientes PEX y no PEX. Por último, la exploración del fondo de ojo ha sido normal en todos los casos de PEX.

CONCLUSIONES

CONCLUSIÓN GENERAL

El síndrome PEX se relaciona con el incremento del RCV en nuestra muestra de pacientes. Esta relación podría deberse a su asociación con la HTA. A pesar de ello, en el periodo de estudio, los pacientes con PEX no han presentado mayor número de eventos cardiovasculares ni mortalidad que los pacientes sin PEX.

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

1. **La prevalencia del síndrome PEX en pacientes intervenidos de catarata en el Hospital Universitario Donostia es del 7,57%.** Esta cifra es muy parecida a la observada en Navarra, aunque sea muy inferior a la publicada en otras zonas de España.
2. **Los pacientes con PEX presentan mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular mortal o no mortal a diez años, que los pacientes sin PEX.** Esta diferencia es mayor en el rango de 70-79 años de edad.
3. La distribución de los factores de RCV es similar en pacientes con y sin PEX, con excepción de la HTA.
4. La HTA presenta mayor prevalencia en los pacientes con PEX y precisa de mayor intensidad de tratamiento.
5. A pesar del mayor riesgo CV de los pacientes con PEX, la incidencia de eventos cardiovasculares en cuatro años de seguimiento ha sido similar a la de los pacientes sin PEX.
6. La mortalidad a cuatro años ha sido similar en pacientes PEX y no PEX.
7. No hemos observado diferencias en la presencia de cardiopatía isquémica asintomática mediante la prueba de esfuerzo en pacientes con PEX y sin PEX. Los pacientes con PEX tienen una menor capacidad de ejercicio, mayor frecuencia de respuesta acelerada de frecuencia cardíaca y menor variabilidad en la respuesta de la PA que los pacientes sin PEX.
8. La prevalencia del síndrome PEX ha sido superior en pacientes afectados de cardiopatía isquémica que en los no afectados de tal enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Aasved H.** Prevalence of fibrillopathia epitheliocapsularis (pseudoexfoliation) and capsular glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975;99:293–295
- Aboobakar I,** Allingham R. Genetics of Exfoliation Syndrome and Glaucoma. *International Ophthalmology Clinics* 2014;54(4):43–56
- Aboobakar I,** Johnson W, Stamer D, Hauser M, Allingham R. Major review: exfoliation syndrome; advances in disease genetics, molecular biology, and epidemiology. *Experimental Eye Research* 2017;154:88-103.
- Abramsson A,** Landgren S, Zetterberg M, Seibt Palmer M, Minthon L, Gustafson D. Association of *LOXL1* Gene Polymorphisms with Alzheimer’s Disease. *NeuroMolecular Medicine* 2011;13(2):160–166
- Adabag AS,** Grandits GA, Prineas RJ, Crow RS, Bloomfield HE, Neaton JD, et al. Relation of heart rate parameters during exercise test to sudden death and all-cause mortality in asymptomatic men. *Am J Cardiol.* 2008;101:1437–1443.
- Akarsu C,** Unal B. Cerebral haemodynamics in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eye (Lond)* 2005;19:1297-300.
- Aktas MK,** Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462–1468
- Allingham RR,** Loftsdottir M, Gottfredsdottir MS. Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. *Br J Ophthalmol* 2001;85:702–707.
- Alperin M,** Debes K, Abramowitch S, Meyn L, Moalli PA. LOXL1 deficiency negatively impacts the biomechanical properties of the mouse vagina and supportive tissues. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19:977–986.
- Álvarez L,** García M, González-Iglesias H, Escribano J, Rodríguez-Calvo P, Fernández-Vega L, Coca-Prados M. LOXL1 gene variants and their association with pseudoexfoliation glaucoma (XFG) in Spanish patients. *BMC Medical Genetics* 2015;16:72
- Aktas MK,** Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462–1468.
- Anastasopoulos E,** Coleman A, Wilson MR, Sinsheimer JS, Yu F, Katafigiotis S et al. Association of LOXL1 Polymorphisms With Pseudoexfoliation, Glaucoma, Intraocular Pressure, and Systemic Diseases in a Greek Population. The Thessaloniki Eye Study. *IOVS* 2014;55(7):4238-43
- Anastasopoulos E,** Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:82–9.
- Anderson KM,** Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.

Andrikopoulos GK, Mela EK , Georgakopoulos CD, Papadopoulos GE, Damelou AN , Alexopoulos DK, Gartaganis SP. Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease. *Eye* 2009;2:442–447

Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T A common variant mapping to *CACNA1A* is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nature Genetic* 2015;47,:387–392

Aragon-Martin JA, Ritch R, Liebmann J, O’Brien C, Blaaw K, Mercieca F et al. Evaluation of LOXL1 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Mol Vis*. 2008;14:533–541.

Arnarsson AM. Epidemiology of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2009;87 Thesis 3: 1–17

Arnarsson A, Sasaki H, Jonasson F. Twelve-year incidence of exfoliation syndrome in the Reykjavík Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2013;91(2):157-62

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105:310–315

Aström S, Stenlund H, Linde´n C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in a 66-year-old population in northern Sweden. II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2007;85:832–837.

Atalar PT, Atalar E, Kilic H. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int Heart J* 2006;47:77–84

Ayub H, Micheal S, Akhtar F, Khan MI, Bashir S, Waheed NK et al. Association of a Polymorphism in the BIRC6 Gene with Pseudoexfoliative Glaucoma. *PLOS ONE* 2014;9(8): e105023.

Ball SF. Exfoliation syndrome prevalence in the glaucoma population of South Louisiana. *Acta Ophthalmol* 1988;184 (Suppl): 93-8

Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz, Guallar-Castillón P, Coca A et al. Achievement of Cardiometabolic Goals in Aware Hypertensive Patients in Spain. A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension* 2012;60(4):898–905

Barrios V, Escobar C, Alonso-Moreno, Prieto MA, Pallares V, Rodríguez-Coca G et al. Evolution of clinical profile, treatment and blood pressure control in treated hypertensive patients according to the sex from 2002 to 2010 in Spain. *Journal of Hypertension* 2015;33:1098–1107

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.

Bengtsson B, Heijl A. A long-term prospective study of risk factors for glaucomatous visual field loss in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma* 2005;14:135–138.

- Bleich S**, Roedel J, Von Ahsen N, Schlötzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, et al. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138:162–164.
- Bojic L**, Ermacora R, Polic S, Ivanisevic M, Mandic Z, Rogosic V et al. Pseudoexfoliation syndrome and asymptomatic myocardial dysfunction. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243: 446–449
- Borazan M**; Karalezli A, Kucukerdonmez C, Bayraktar N, Kulaksizoglu S, Akman A et al. Aqueous Humor and Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Nitric Oxide in Patients With Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2010; 19(3):207-211
- Brajkovic J**, Kalauz-Surac I, Ergegovic A, Miletic-Juric A. Ocular pseudoexfoliation syndrome and internal systemic diseases. *Acta Clin Croat* 2007;1: 57–61.
- Cashwell LF** , Shields MB. Exfoliation syndrome. Prevalence in a southeastern United States population. *Arch Ophthalmol* 1988;106:335–336
- Cassar A**, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2009;84(12):1130-1146
- Catapano A**, Graham I, De Backer G, Wilund O, Chapman MJ, Drexel H et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(2):115.e1-e64
- Chakrabarti S**, Rao KN, Kaur I, Parikh RS, Mandal AK, Chandrasekhar G et al. The LOXL1 gene variations are not associated with primary open angle and primary angle closure glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2343–2347
- Chen H**, Chen LJ, Zhang M, Gong W, Tam PS, Lam DSC et al. Ethnicity-based subgroup meta-analysis of the association of LOXL1 polymorphisms with glaucoma. *Molecular Vision*. 2010;16:167-177
- Citirik M**, Acaroglu G, Batman C, Yildiran L, Zilelioglu O. A possible link between the pseudoexfoliation syndrome and coronary artery disease. *Eye (Lond)* 2007;21:11–15.
- Clasificación Internacional de Enfermedades**. 9ª Revisión Modificación Clínica. 9ª edición, Enero 2014
- Coffey M**, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1993;77:17–21.
- Cole CR**, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351–1357.
- Colin J**, Le Gall G, Le Jeune B, Cambrai MD. The prevalence of exfoliation syndrome in different areas of France. *Acta Ophthalmol* 1988;184:86–89

Conroy RM, Pyyrälä K, Fitzgerald AP, Sansc S, De Backer G, De Bacquer D et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003;24:987–1003

Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P et al. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541–549

Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk: A Review for Clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:1209-1227

Corbatón-Anchuelo A, Martínez-Larrad MT, del Prado-González N, Fernández-Perez C, Gabriel R, Serrano-Ríos, M. Prevalence, Treatment, and Associated Factors of Hypertension in Spain: A Comparative Study between Populations. *International Journal of Hypertension* 2018:4851512

Cumurcu T, Dorak F, Cumurcu BE, Erbay LG, Ozsoy E. Is there any relation between pseudoexfoliation syndrome and alzheimer's type dementia? *Semin Ophthalmol* 2013;28:224-229.

Damji KF. Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genet* 1998;19:175–185.

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31–40.

De Campos OA, Nazário NO, de Magalhães Souza Fialho SC, Fialho GL, de Oliveira FJ, de Castro GR, Pereira IA. Assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis using the SCORE risk index. *Rev Bras Reumatol Engl E* 2016;56(2):138-144.

De Juan-Marcos L, Escudero-Domínguez F.A, Hernández-Galilea E, Cabrillo-Estévez L, Cruz-González F, Cieza-Borrella C et al. Association of Lysyl Oxidase-Like 1 Gene Polymorphisms in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma in a Spanish Population. *Ophthalmic Genetics* 2016; 37(1):25-30

Demir N, Ulus T, Yucel OE, Kumral ET, Singar E, Tanboga HI. Assessment of myocardial ischaemia using tissue Doppler imaging in pseudoexfoliation syndrome. *Eye* 2011;25:1177–1180

Desai MY, Crugnale S, Mondeau J, Helin K, Mannting F. Slow upsloping ST-segment depression during exercise: does it really signify a positive stress test? *Am Heart J* 2002;143:482–487.

Djordjevic-Jocic J, Jovanovic P, Bozic M, Tasic A, Rancic Z. Prevalence and early detection of abdominal aortic aneurysm in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res* 2012;37:617–623.

Detorakis ET, Kozobolis VP, Pallikaris IG, Spandidos DA. Detection of herpes simplex virus in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80: 612–616

Dvorak-Theobald G. Pseudoexfoliation of the lens capsule: relation to "true" exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in its production of glaucoma capsulocuticulare. *Am J Ophthalmol* 1953;51:385-407

Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD001561.

ERICA Research Group. Prediction of coronary heart disease in Europe The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *European Heart Journal* 1991; 12(3):291-297

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.

Fan BJ, Pasquale L, Grosskreutz CL, Rhee D, Chen T, DeAngelis MM et al. DNA sequence variants in the LOXL1 gene are associated with pseudoexfoliation glaucoma in a US clinic-based population with broad ethnic diversity. *BMC Med Genet* 2008;9:5.

Fan BJ, Chen C, Grosskreutz C. Lack of association of polymorphisms in homocysteine metabolism genes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Molecular Vision* 2008;14(26): 2484-2491

Fan BJ, Pasquale LR, Kang JH. Association of clusterin (*CLU*) variants and exfoliation syndrome: An analysis in two Caucasian studies and a meta-analysis. *Experimental Eye Research* 2015;139:115–122

Fingert JH, Alward WL, Kwon YH, Wang K, Streb LM, Sheffield VC et al. LOXL1 mutations are associated with exfoliation syndrome in patients from the Midwestern United States. *Am J Ophthalmol.* 2007;144: 974–975

Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557–567.

Flechter G. Exercise Standards for Testing and Training A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:00-00.

Forsius H, Luukka H. Pseudoexfoliation of the anterior capsule of the lens in Lapps and Eskimos. *Can J Ophthalmol* 1973;8:274–277

Forsius H. Prevalence of pseudoexfoliation of the lens in Finns, Lapps, Icelanders, Eskimos, and Russians. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979;99:296–298

Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol* 1988;184:71–85

BIBLIOGRAFÍA

Foster PJ, Baasanhu J, Alsbirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. Glaucoma in Mongolia. A population-based survey in Hövsgöl Province, Northern Mongolia. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1235–1241.

French DD, Margo CE, Harman LE. Ocular pseudoexfoliation and cardiovascular disease: a national cross-section comparison study. *N Am J Med Sci* 2012;4:468–473.

Fresco C, Maggioni AP, Signorini S, Merlini PA, Mocarelli P, Fabbri G et al. Variations in lipoprotein levels after myocardial infarction and unstable angina: the LATIN trial. *Ital Heart J* 2002;3:587-592

Futa R, Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K et al. Prevalence of exfoliation syndrome in a Japanese nationwide glaucoma survey. *Folia Ophthalmol Jpn* 1992;43: 549– 553.

Gabriel R, Novella B, Alonso M, Vega S, Lopez I, Suarez C et al. El proyecto *epicardian*: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos. *Rev. Esp. Salud Publica* 2004;78(2)

Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R et al. La Educación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(3):205-215

Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Patsoukis NE, Gotsis SS, Gartaganis VS, Georgiou CD. Glutathione and Lipid Peroxide Changes in Pseudoexfoliation Syndrome. *Current Eye Researc.* 2005;30(8):647-651.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley Jm Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):159-168

Gilad GM, Kagan HM, Gilad VH. Evidence for increased lysyl oxidase, the extracellular matrix-forming enzyme, in Alzheimer's disease brain. *Neurosci Lett* 2005;376:210–214

Gone KA, Gone T, Gumus B. Reply: pseudoexfoliation syndrome and cardiovascular disease: studies must control for all cardiovascular risk factors. *Eye* 2012;27:1329.

Gottfried O, Naumann H, Schliitser-Schrehardt U, Ktichle M. Pseudoexfoliation Syndrome for the Comprehensive Ophthalmologist. Intraocular and Systemic Manifestations. *Ophthalmology* 1998;105(6):951-68.

Grørdum K, Heijl A, Bengtsson B. Glaucoma and mortality. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;242: 397–401.

Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;108:1554–1559

Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, Brady HR. Connective tissue growth factor: Potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney International* 2000;58:1389–1399

Hara K, Akahori M, Tanito M, Kaidzu S, Ohira A, Iwata T. Analysis of LOXL1 gene variants in Japanese patients with branch retinal vein occlusion. *Molecular Vision* 2011;17: 3309-3313

Harris A, Zarfati D, Zalish M, Biller J, Sheets CW, Rechtman E, et al. Reduced cerebrovascular blood flow velocities and vasoreactivity in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135:144-147.

Harrison, Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL et al. Principios de Medicina Interna. Vol 1. 17ª edición. New York: Editorial McGraw Hill; 2009

Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster MH, Naumann GO. Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *German journal of ophthalmology* 1994;3(3):148-153

Heriot WJ, Crock GW, Taylor R, Zimmet P. Ophthalmic findings among one thousand inhabitants of Rarotonga, Cook Islands. *Aust J Ophthalmol* 1983;11:81–94

Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, Wang JJ, Baird PN, Dimasi DP et al. Ancestral LOXL1 variants are associated with pseudoexfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. *Hum Mol Genet* 2007;17: 710–716.

Hietanen J, Kivelä T, Vesti E, Tarkkanen A. Exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70(4): 440-446.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova J, Robson, Minhas R, Sheikh A et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-1482

Holló G, Lakatos P, Farkas K. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle and capsular glaucoma. *J Glaucoma* 1998;7:105–110.

Holló G, Gál A, Kóthy P, Molnár JM. LOXL1 Gene Sequence Variants and Vascular Disease in Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2011; 20(3)143–147

Holló G, Cvenkel B, Teus MA, Irkec MT, Astakhov YS, Chiselita D et al. Is there any difference in target intraocular pressure for exfoliative glaucoma patients with cardiovascular disease history? *Eur J Ophthalmol* 2010;20:1000–1006.

Holló G, Konstas AGP. Exfoliation syndrome: a systemic disease. In: Holló G, Konstas AGP, eds. Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. 2nd ed. Savona: Dogma S.r.l.; 2012:87–96.

Hørven I, Hutchinson BT. Exfoliation syndrome. Case reports of 31- and 35-year-old patients. *Acta Ophthalmol.* 1967;45:294–298.

Hu DN, Ritch R, Liebmann J, Liu YZ, Mark S. Vascular Endothelial Growth Factor is Increased in Aqueous Humor of Glaucomatous Eyes. *Journal of Glaucoma* 2002;11(5) 406-410

Hubacek JA, Stanek V, Gebauerova M, Adamkova V, Lesauskaite V, Zaliaduonyte-Peksiene D et al. Traditional risk factors of acute coronary syndrome in four different male populations - total cholesterol value does not seem to be relevant risk factor. *Physiol Rev.* 2017;5(66)S121-S128.

Jae SY, Fernhall B, Heffernan KS, Kang M, Lee MK, Choj YH et al. Chronotropic response to exercise testing is associated with carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J* 2006;27:954–959.

Jansson M, Rada A, Tomic L Larsson LI, Wadelius C. Analysis of the *Glutathione S-transferase M1* gene using pyrosequencing and multiplex PCR—no evidence of association to glaucoma. *Experimental Eye Research.* 2003;77(2) 239–243

Jonas JB, Gründler AE. Prevalence of diabetes mellitus and arterial hypertension in primary and secondary open-angle glaucomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236: 202–206.

Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014;348:g3617.

Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951–1958.

Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003;88:660–672.

Kaljurand K, Puska P. Exfoliation syndrome in Estonian patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(3 Pt 1): 259-63

Kan E, Yılmaz A, Demirağ MD, Çalık M. Is Pseudoexfoliation Syndrome a Risk Factor for Cerebrovascular Disease?. *Semin Ophthalmol* 2017;32(2):153-156.

Kang J, Loomis SJ, Wiggs JL, Willett WC, Pasquale LR. A Prospective Study of Folate, Vitamin B6 and Vitamin B12 Intake in Relation to Exfoliation Glaucoma or Suspected Exfoliation Glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(5):549-559

Karp CL, Fazio JR, Culbertson WW, Green WR True exfoliation of the lens capsule. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1078-1080

Katsi V, Pavlidis AN, Kallistratos MS, Fitsios A, Bratsas A, Tousoulis D, et al. Cardiovascular repercussions of the pseudoexfoliation syndrome. *N Am J Med Sci* 2013;5:454–459.

Khan TT, Li G, Navarro ID, Kastury RD, Zeil CJ, Semchyshyn TM, et al. LOXL1 expression in lens capsule tissue specimens from individuals with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Molecular Vision* 2010;16:2236-2241

Klutke J, Ji Q, Campeau J, Starcher B, Felix JC, Stanczyk FZ et al. Decreased endopelvic fascia elastin content in uterine prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:111–115.

Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024–2035.

Kohno T, Tetsumoto K, Okubo K. Pigment dispersion score and corneal endothelial damage in exfoliation syndrome. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1993;47:697–700

Koliakos GG, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG, Bufidis T, Georgiadi N, Dimitriadou A. Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2001;239(7):482–487

Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, Hollo G, Mitova D, Kovatchev D, et al. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004;88:523–527

Konstas AG, Dimitrakoulis N, Kourtzidou O, Filidis K, Bufidis T, Benos A. Frequency of exfoliation syndrome in Greek cataract patients. *Acta Ophthalmol* 1996;74:478–482

Konstas AG, Tsatsos I, Kardasopoulos A, Bufidis T, Maskaleris G. Preoperative features of patients with exfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. The AHEPA study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76: 208–212.

Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, Liakos P, Schlötzer-Schrehardt U, Georgiadi N et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Experiment Eye Res* 2006;82:319–322

Korpelainen R, Lämsä J, Kaikkonen KM, Korpelainen J, Laukkanen J, Palatsi I, et al. Exercise capacity and mortality – a follow-up study of 3033 subjects referred to clinical exercise testing. *Annals of medicine* 2016;48(5):359–366

Kovap B, Vukosavljević M, Janjićević MP, Resan M, Janković J. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome and possible systemic associations in patients scheduled for cataract surgery at the Military Medical Academy in Belgrade. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(9): 839–844.

Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:726–729

Krause U, Tarkkanen A: Cataract and pseudoexfoliation. A clinicopathological study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1978;56: 329-34

Krause U, Alanko HI, Karna J: Prevalence of exfoliation syndrome in Finland. *Acta Ophthalmol* 1988;184:120–122

Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *JAMA* 2013;309(23):2489-2490

Krumbiegel M, Pasutto F, Mardin CY, Weisschuh N, Paoli D, Gramer E et al. Exploring Functional Candidate Genes for Genetic Association in German Patients with Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2009;50(6)

Krumbiegel M, Pasutto F, Schlötzer-Schrehardt U. Genome-wide association study with DNA pooling identifies variants at CNTNAP2 associated with pseudoexfoliation syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2011; 19:186–193

Küchle M, Naumann GOH. Occurrence of pseudoexfoliation following penetrating keratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1992;76:98–100

Kuhlenbaumer G, Friedrichs F, Kis B, Berlit P, Maintz D, Nassenstein I et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidaselike 1 gene and spontaneous cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:343–348.

Larsen JS. Senile exfoliation (pseudo-exfoliation, fibrillopathia epitheliocapsularis) of the lens capsule in a postmortem material. Microscopic investigation of 100 eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969;47:676–684

Lauer MS, Francis G, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524–529.

Lauer MS, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2005;112:771–776.

Laukkanen JA, Makikallio TH, Rauramaa R, Kurl S. Asymptomatic ST-segment depression during exercise testing and the risk of sudden cardiac death in middleaged men: a population-based follow-up study. *Eur Heart J* 2009;30:558–565.

Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. *Am Ophthalmol Soc* 1973;71: 128-151

Lázaro del Nogal M, Bravo Fernández de Araoz B. Epidemiología del tabaquismo en las personas mayores en España. *Revista española de geriatría y gerontología*. 2001;36(1):1-49

Lee SY, Kim S, Kim JH, Hong SC, Lee KH, Shin A, Jeong J et al. Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome in an Isolated Island Population of Korea: The Woodo Study. *J Glaucoma* 2017;26:730–734

Lesiewska H, Malukiewicz G, Linkowska K. Analysis of SOD1 polymorphisms in Polish population with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(4):322-323

Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. The Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:48–56

Levey SB, Wahl SM, Abrams DA. Pseudoexfoliation syndrome in the Russian immigrant population. *Ann Ophthalmol* 1995;27:366–368

Liao D, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia and high-density lipoprotein metabolism in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1652–1659.

Liebowitz HM, Krueger DE, Maunder LR. The Framingham eye study monograph. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335–610

Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart* 2011;97:689-697

Lindberg JG. Kliniska undersökningar över depigmentering av pupillarranden och genomlysbarhet av iris vid fall av alderstarr samit i normala ögon hos gamla personer (Clinical studies of depigmentation of the pupillary margin and transillumination of the iris in cases of senile cataract and also in normal eyes in the aged): Helsingfors, 1917.

Lindberg JG. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and the translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons (1917)(reprinted). *Acta Ophthalmol*. 1989;67(190):1–96.

Linnér E, Popovic V, Gottfries CG, Jonsson M, Sjögren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:283-285.

Liu G, Daneshgari F, Li M, Lin D, Lee U, Li T, Damaser MS. Bladder and urethral function in pelvic organ prolapsed lysyl oxidase like-1 knockout mice. *BJU* 2007;100(2): 414–418

Liu X, Zhao Y, Gao J, Pawlyk B, Starcher B, Spencer JA et al. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat Genet*. 2004;36:178–182.

Liu x, Zhao y, Pawlyk B, Damaser M, Li T. Failure of Elastic Fiber Homeostasis Leads to Pelvic Floor Disorders. *American Journal of Pathology* 2006;168(2)

Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125: 996–1004.

Lorente R, Mendicutte J. Cirugía del cristalino. 1ª edición. España: Sociedad Española de Oftalmología;2008.

Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793.

Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849–853.

Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivand L Ordovas J, Cerdón F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(3):253-261

Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40–47.

Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:707–715

McCarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol* 2000;129: 629–633.

Menendez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es *Rev Esp Cardiol* 2016;69(6):572–578

Minkinen M, Nieminen T, Verrier RL, Leino J, Lehtimäki T, Viik J, et al. Impaired exercise capacity predicts sudden cardiac death in a low-risk population: enhanced specificity with heightened T-wave alternans. *Ann Med* 2009;41:380–389.

Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997;124:685–687.

Miyazaki M, Kubota T, Kubo M, Kiyohara Y, Lida M, Nose Y, Ishibashi T. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in a Japanese population: the Hisayama study. *J Glaucoma* 2005;14: 482–484

Mizuno K, Muroi S. Cycloscopy of pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* 1979;87:513–518

Mohammed S, Kazmi N. Subluxation of the lens and ocular hypertension in exfoliation syndrome. *Pak J Ophthalmol* 1986;2:77–78

Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129:1483–1492.

Moreno-Montañés J, Alcolea Paredes A, Campos García S. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989;67(4):383-385.

Moreno-Montañés J, Alvarez A; Alcolea A. Pseudoexfoliative glaucoma in patients with open-angle glaucoma in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmologica* 1990;68(6):695-699

Moreno-Montañés J, Duch S, Lajara J. Pseudoexfoliation syndrome: clinical factors related to the capsular rupture in cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 1993;71:181-184

Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793–801.

Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, Fuwa M, Ueno M, Imai K et al. Novel common variants and susceptible haplotype for exfoliation glaucoma specific to Asian population. *Sci Rep*. 2014;18(4)5340

National Institute for Health and Care Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.

Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U: Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000;107:1111–1124

NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease. <http://www.nice.org.uk/guidance/PH25>.

Oleggini R, Gastaldo N, Di Donato A. Regulation of elastin promoter by lysyl oxidase and growth factors: cross control of lysyl oxidase on TGF-beta1 effects. *Matrix Biol.* 2007;26: 494–505.

Ong K, Farinelli A, Billson F, Houang M, Stern M. Comparative study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with low-tension glaucoma and control subjects. *Ophthalmology* 1995;102:1632-1638

Pascual G, Mendieta C, Mecham RP, Sommer P, Bellón JM, Buján J. Down-regulation of lysyl oxydase-like in aging and venous insufficiency. *Histol Histopathol.* 2008;23:179–186.

Pasquale LR, Wiggs JL, Willett WC, Kang JH. The Relationship between Caffeine and Coffee Consumption and Exfoliation Glaucoma or Glaucoma Suspect: A Prospective Study in Two Cohorts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012;53(10)

Pasquale LR; Jiwani AZ, Zehavi-Dorin T, Majd A, Rhee DJ et al. Solar Exposure and Residential Geographic History in Relation to Exfoliation Syndrome in the United States and Israel. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1439-1445

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *EurHeart J* 2012;33:1635–1701.

Pietrobon, D. CaV2.1 channelopathies. *Pflugers Arch.* 2010;460(2):375-393.

Plateroti P, Plateroti AM, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma: a review of the literature with updates on surgical management. *J Ophthalmol* 2015;215:370-371

Praveen MR, Shah SK, Vasavada AR, Diwan RP, Shah SM, Zumkhawala BR, et al. Pseudoexfoliation as a risk factor for peripheral vascular disease: a case-control study. *Eye (Lond).* 2011;25(2):174-179

Psilas KG, Stefanidou MJ, Aspiotis MB. Pseudoexfoliation syndrome and diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69: 664–666.

Puska P, Vesti E, Tomita G, Ishida K, Raitta C. Optic disc changes in normotensive persons with unilateral exfoliation syndrome: a 3-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237:457–462.

Puska P, Vasara K, Harju M, Setälä K. Corneal thickness and corneal endothelium in normotensive subjects with unilateral exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:659–663

Puustjarvi T, Blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Teräsvirta M. Plasma and aqueous humour levels of homocysteine in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242:749–754.

Ringvold A, Blika S, Elsas T. The prevalence of pseudoexfoliation in three separate municipalities of Middle-Norway. A preliminary report. *Acta Ophthalmol* 1987;182(Suppl):17–20

Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:371–375

Ringvold A, Blika S, Sandvik L. Pseudo-exfoliation and mortality. *Acta Ophthalmol (Scand)*. 1997;75:255–256.

Ritch R, Podos SM. Laser trabeculoplasty in exfoliation syndrome. *Bull NY Acad Med*. 1983;59:339–344

Ritch R. Exfoliation syndrome: the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1994;3:176–178.

Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrome. *Survey of Ophthalmology* 2001;45(4):265-315

Ritland JS, Egge K, Lydersen S, Juul R, Semb SO. Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: Associations with death causes and comorbidity. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:401-404

Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Bailey KR, Gersh BJ. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 1998;98:2836–2841.

Ronci M, Sharma S, Martin S, Craig JE, Voelcker NH. Imaging analysis of apolipoprotein E and lysyl oxidase-like 1 in human lens capsules affected by pseudoexfoliation síndrome. *Journal of Proteomics*. 2013;82:27–34

Romero-Aroca P, Masip-Serra R, Martínez-Salcedo I, Salvat-Serra M, Fernández-Ballart J, Bautista-Pérez A. High prevalence of pseudoexfoliation syndrome and its complications in Tarragona in northeast Spain. *Eur J Ophthalmol* 2011;5: 580-588

Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, Rejdak R, Kornhuber J, Kruse FE, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:234–239.

Rönkkö S, Rekonen P, Kaarniranta K, Puustjarvi T, Terasvirta M, Uusitalo H. Phospholipase A2 in chamber angle of normal eyes and patients with POAG and exfoliation glaucoma. *Mol Vis*. 2007;13:408–417

Quill B, Irnaten M, Docherty NG, McElnea EM, Wallace DM, Clark AF, et al. Calcium channel blockade reduces mechanical strain-induced extracellular matrix gene response in lamina cribrosa cells. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1009–1014.

Sainz-Gómez C, Moreno-Montañés, J, Escudero-Berasategui JM, Sadaba-Echarri LM, Fernández-Hortelano A, García-Layana A. Prevalence and risk factors of pseudoexfoliation syndrome in institutionalized geriatric patients in Navarra. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2003;78(7):383-388

Salokari E, Laukkanen JA, Lehtimäki T, Kurl S, Kunutsor S, Zaccardi F, et al. The Duke treadmill score with bicycle ergometer: Exercise capacity is the most important predictor of cardiovascular mortality. *European Journal of Preventive Cardiology* 2018;0(00) 1–9

Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, Halonen PM, Rauramaa TH, Salonen JT, et al. Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2006; 27:582–588.

Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H. Tumor Necrosis Factor Concentrations in the Aqueous Humor of Patients with Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2010;51(2)

Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GOH. Electronmicroscopic identification of pseudoexfoliative material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:565–570.

Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1750–1764.

Schlötzer-Schrehardt U, Körtje KH, Erb C. Energy-filtering transmission electron microscopy (EFTEM) in the elemental analysis of pseudoexfoliative material. *Current Eye Research* 2001; 22(2)

Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Kuchle M, Sakai LY, Naumann GOH. Role of Transforming Growth Factor- β 1 and its Latent Form Binding Protein in Pseudoexfoliation Syndrome. *Experimental Eye Research* 2001;73:765–780

Schlötzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, Hornstra I, Kruse FE, Naumann GOH, et al. Genotype-Correlated Expression of Lysyl Oxidase-Like 1 in Ocular Tissues of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome/Glaucoma and Normal Patients. *The American Journal of Pathology* 2008;173(6)

Schlötzer-Schrehardt U. Oxidative Stress and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227(2): 108-113

Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, et al. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet*. 2001;357:359–360.

Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:177–191.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.

Sekeroglu MA, Bozkurt B, Irkeç M, Ustunel S, Orhan M, Saracbası O. Systemic associations and prevalence of exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:551–555.

Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan – a nationwide glaucoma survey –. *Jpn J Ophthalmol* 1991;35: 133–155.

Shrüm KR, Hattenhauer MG, Hodge D. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:83–86

Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014;64: e47–e53.

Siordia JA, Franco J, Golden TR, Dar B. Ocular Pseudoexfoliation Syndrome Linkage to Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(7):61

Sloten TT, Tafflet M, Périer MC, Dugravot A, Climie R, Singh-Manoux A, Empana JP. Association of Change in Cardiovascular Risk Factors With Incident Cardiovascular Events. *JAMA*. 2018;320(17):1793-1804.

Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Ahoor M, Nahaei M, Rashtchizadeh N. High-sensitivity C-reactive Protein and Tumor Necrosis Factor Alpha in Pseudoexfoliation Syndrome. *Oman Med J*. 2013;28:16–29.

Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence Of Diabetes Mellitus And Impaired Glucose Regulation In Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.

Sowka J. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Optometry* 2004;75:245-250.

Speckauskas M, Tamosiunas A, Jasinskas V. Association of ocular pseudoexfoliation syndrome with ischaemic heart disease, arterial hypertension and diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90: e470–e475

Spin JM, Prakash M, Froelicher VF, Partington S, Marcus R, Do D, Myers J. The Prognostic Value of Exercise Testing in Elderly Men. *Am J Med*. 2002;112: 453– 459

Stafiej J, Malukiewicz G, Lesiewska-Junk H, Rosæ D, KaŸmierczak K. Endothelial cell markers in patients with pseudoexfoliation syndrome? *Scientific World Journal*. 2012;2012:863-949.

Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, Kim DS, Reed DM, Nan B, et al. Geographic and Climatic Factors Associated With Exfoliation Syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(8):1053-1060

Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, Li ZY, Hoepner JA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(5):490-499

Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome *Arch Ophthalmol*. 1992;110(12):1757-1762.

- Stroman GA**, Stewart WC, Golnik KC, Cure JK, Olinger RE. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:168-172.
- Svensson R**, Ekström C. Pseudoexfoliation and mortality: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2015;93(2):162-164
- Takai Y**, Tanito M, Ohira A. Multiplex Cytokine Analysis of Aqueous Humor in Eyes with Primary Open-Angle Glaucoma, Exfoliation Glaucoma, and Cataract. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012;53(1):241-247
- Takano Y**, Shi D, Shimizu A, Funayama T. Association of Toll-like Receptor 4 Gene Polymorphisms in Japanese Subjects With Primary Open-Angle, Normal-Tension, and Exfoliation Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2012; 825–832
- Tanito M**, Kaidzu S, Takai Y, Ohira A. Status of systemic oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *PLoS One*. 2012;7:e49680
- Tarkkanen A**, Kivelä T, John G. Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:151–154.
- Tarkkanen A**, Reunanen A, Kivelä T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86:598–602.
- Tarkkanen A**. Is exfoliation syndrome a sign of systemic vascular disease? *Acta Ophthalmol (Scand)*. 2008;86:832–836
- Taylor HR**. Pseudoexfoliation, an environmental disease? *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979;99:302–307
- Teshome T**, Regassa K. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Ethiopian patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(3): 254-258.
- Thygesen K**. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2012;33:2551–2567
- Thygesen k**. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(2):132.e1-e15
- Thorliefsson G**, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317:1397–1400.
- Topouzis F**, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:219–228.
- Tranchina L**, Centofanti M, Oddone F, Tanga L, Roberti G, Liberatoscioli L, et al. Levels of plasma homocysteine in pseudoexfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:443–448.

BIBLIOGRAFÍA

- Tsironi EE**, Pefkianaki M, Tsezou, A. Evaluation of MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Molecular vision* 2009;15: 2890-2895
- Turkyilmaz VO**, Kirbas A, Sevim MS, Sekeryapan B, Ózgür G, Durmus M. Serum YKL-40 levels as a novel marker of inflammation and endothelial dysfunction in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eye* 2013;27:854–859
- Vessani R**, Ritch R, Liebmann J, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 2003;136 (1):41–46
- Viso E**, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome Among Adult Spanish in the Salnés eye Study. *Ophthalmic Epidemiology* 2010;17(2): 118–124
- Visontai Zs**, Merisch B, Kollai M, Holló G. Increase of carotid artery stiffness and decrease of baroreflex sensitivity in exfoliation syndrome and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:563–567
- Visontai Zs**, Horva' th T, Kollai M, Holló G. Decreased cardiovagal regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma.* 2008;17: 133–138
- Want A**, Gillespie S, Want Z, Gordon R, Iomini C, Ritch R, Wolosin J, Bernstein A. Autophagy and Mitochondrial Dysfunction in Tenon Fibroblasts from Exfoliation Glaucoma Patients. *Plos One* 2016;11(7):e0157404
- Wattanasuwan N**, Khan IA, Gowda RM, Vasavada BC, Sacchi TJ. Effect of acute myocardial infarction on cholesterol ratios. *Chest* 2001;120: 1196-1199
- Wei M**, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, Blair SN. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA.* 1999;282:1547–1553.
- Weiner DA**, McCabe C, Hueter DC, Ryan TJ, Hood WB Jr. The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J.* 1978;96:458–462.
- Wiggs JL**, Pawlyk B, Connolly E, Adamian M, Miller JW, Pasquale LR, Haddadin RI, Grosskreutz CL, Rhee DJ, Li T. Disruption of the Blood–Aqueous Barrier and Lens Abnormalities in Mice Lacking Lysyl Oxidase-Like 1 (LOXL1). *IOVS* 2014; 55(2): 856-864
- Wolf C**, Gramer E, Müller-Myhsok B, Pasutto F, Wissinger B, Weisschuh N. Mitochondrial haplogroup U is associated with a reduced risk to develop exfoliation glaucoma in the German population. *BMC Genetics* 2010;11:8
- Wong E**, Cuervo AM. Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience* 2010;13,805–811
- Xin X**, Gao L, Wu T, Sun F. Roles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms, tumor necrosis factor alpha level in aqueous humor, and the risks of open angle glaucoma: A meta-analysis. *Molecular Vision.* 2013;19: 526-535

- Yalaz M**, Othman I, Nas K, Eroglu A, Homurlu D, Cikintas Z et al. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70(2): 209–213.
- Yang X**, Zabriskie NA, Hau VS, Chen H, Tong Z, Gibbs D et al. Genetic association of LOXL1 gene variants and exfoliation glaucoma in a Utah cohort. *Cell Cycle*. 2008;7:521–524.
- Yildirim Z**, Yildirim F, Uçgun NI, Sepici-Dinçel A. The role of the cytokines in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2013;6:50–53.
- Yilmaz SG**, Palamar M, Onay H, Illim O, Aykut A, Ozkinay FF et al. LOXL1 gene analysis in Turkish patients with exfoliation glaucoma. *International Ophthalmology*. 2016; 36(5): 629–635
- Young LH**, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(15): 1547-1555.
- Yüksel N**, Pirhan D, Altıntaş O, Cađlar Y. Systemic high-sensitivity C-reactive protein level in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19:373–376.
- Zenkel M**, Lewczuk P, Jünemann A, Kruse FE, Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory Cytokines Are Involved in the Initiation of the Abnormal Matrix Process in Pseudoexfoliation Syndrome/Glaucoma. *The American Journal of Pathology* 2010;176(6)
- Zenkel M**, Krysta A, Pasutto F, Juenemann A, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Regulation of Lysyl Oxidase-like 1 (LOXL1) and Elastin-Related Genes by Pathogenic Factors Associated with Pseudoexfoliation Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52(11)

ANEXOS

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO CLÍNICO
“ASOCIACIÓN DE LA PSEUDOEXFOLIACIÓN OCULAR Y RIESGO
CARDIOVASCULAR”**

Yo: (nombre y apellidos)
he leído la hoja de información al paciente que se me ha
entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del participante

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

La pseudoexfoliación ocular (PEX) es la producción y acumulación patológica de material fibrilar en tejidos del segmento anterior del ojo. El diagnóstico se realiza en una exploración oftalmológica rutinaria, en la lámpara de hendidura y con la pupila dilatada.

La presencia de PEX es asintomática, es decir, no produce dolor ni disminución de la visión etc. Sin embargo, se asocia al desarrollo de glaucoma y catarata.

En los últimos años, en numerosos estudios se ha visto que existe una asociación entre PEX y aumento de riesgo cardiovascular; es decir, se ha visto que los pacientes con PEX tienen mayor riesgo de sufrir eventos coronarios que los pacientes sin PEX.

El objetivo de este estudio es detectar la presencia de PEX en los sujetos participantes y ver si existe aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes que tienen PEX.

Para ello, el participante será explorado por un oftalmólogo en la lámpara de hendidura con las pupilas dilatadas. Después se registrarán en la historia del paciente sus antecedentes médicos: diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, índice de masa corporal, hábito tabáquico y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. Es posible que para acceder a alguno de estos datos acudamos al médico de familia de cada participante. Con estos datos calcularemos el riesgo cardiovascular individual y en caso de que este riesgo sea alto (es decir, alto riesgo de sufrir cardiopatía isquémica), el participante será remitido al servicio de Cardiología para realizar una Prueba de Esfuerzo.

El objetivo principal del estudio es detectar a aquellos participantes con mayor riesgo de tener una cardiopatía isquémica, para ajustar el tratamiento indicado en cada caso.

El investigador clínico informará al médico de Atención Primaria de cada participante de su participación en el estudio.

CARTA ENVIADA PARA LA SELECCIÓN DE LOS CONTROLES

Estimado XXXX,

Me pongo en contacto con usted para solicitar su colaboración en un proyecto de investigación titulado *Estudio de la relación entre síndrome de pseudoexfoliación ocular y riesgo cardiovascular*.

Este proyecto está liderado por Nora Imaz, residente de Oftalmología del Hospital Donostia y tiene como objetivo estudiar si existe alguna relación entre el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (infartos y anginas de pecho) con algunas lesiones que pueden detectarse en una revisión oftalmológica. El proyecto ha sido autorizado por los responsables de Osakidetza de la Comarca Gipuzkoa, a la que pertenece su centro de salud y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Gipuzkoa.

La participación en el proyecto consiste en una entrevista sobre su salud cardiovascular y una revisión oftalmológica que se realizará en la consulta de oftalmología del Hospital Donostia. La entrevista y exploración tiene una duración aproximada de 30 minutos.

En el sobre que acompaña a esta carta encontrará: La Hoja de información del proyecto y el Consentimiento Informado, en el que muestra su conformidad con participar en el estudio y autoriza a que revisemos su historia clínica. Por su parte, el equipo investigador se compromete a gestionar toda la información de forma anónima y a cumplir con toda la normativa vigente en los estudios de investigación como el que le proponemos participar.

Le pedimos que lea con atención dichos documentos y podrá consultar con nosotros todas las dudas que desee.

Dentro de unos días, le llamaremos por teléfono para, si está usted interesado, concertar la cita para la entrevista y revisión oftalmológica en el día y la hora de su conveniencia.

Muchas gracias por su atención y ayuda. Esperamos contar con su participación para seguir adelante con este estudio que nos permitirá avanzar en el conocimiento y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Firmado medico

firmado Nora Imaz

DIFUSIÓN DEL CONOCIMIENTO Y PREMIOS

Parte de esta tesis ha sido presentada en los siguientes congresos científicos:

- ***“Asociación de Pseudoexfoliación Ocular con Aumento de Riesgo Cardiovascular”***. Congreso Faco-Elche. Elche (Febrero 2016). Esta comunicación recibió el **premio *Fernando Martínez Sanz*** a la mejor comunicación oral.
- ***“Asociación de Pseudoexfoliación ocular con aumento de riesgo cardiovascular. ¿Mito o realidad”***. Comunicación presentada en el Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología en Sevilla (Septiembre, 2015)
- ***“Association of exfoliative syndrome with increased vascular risk. Myth or reality?”***. Poster presentado en el congreso ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgery) en Barcelona (Septiembre 2015)

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. José Ignacio Emparanza Knörr, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: **“Asociación de la Pseudoexfoliación ocular y Riesgo Cardiovascular”**. Código de Protocolo: MEN-PEX-2014-01

Versión de Protocolo: 1.0 de 19 de marzo de 2014

Versión de la Hoja de Información al Paciente: 1.0 de 21 de Marzo de 2014

Y que este Comité reunido el día 21/05/2014 (recogido en acta 05/2014) ha decidido emitir **informe favorable** a la realización de dicho estudio.

Lo que firmo en San Sebastián, a 21 de Mayo de 2014



Fdo.: Jose Ignacio Emparanza

