

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA



**NUEVO MODELO CLÍNICO Y OFTALMOLÓGICO
PARA LA PREDICCIÓN DE LA ENFERMEDAD
CORONARIA**

TESIS DOCTORAL

José Lorenzo Romero Trevejo

Departamento de Medicina y Dermatología

Málaga, 2023

Programa de Doctorado:

Biomedicina, investigación traslacional y nuevas tecnologías en salud.

Director:

Manuel Francisco Jiménez Navarro



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: José Lorenzo Romero Trevejo

 <https://orcid.org/0000-0002-9319-8030>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA



**NUEVO MODELO CLÍNICO Y OFTALMOLÓGICO
PARA LA PREDICCIÓN DE LA ENFERMEDAD
CORONARIA**

Trabajo presentado por el Licenciado en Medicina
Don José Lorenzo Romero Trevejo para optar al
grado de Doctor en Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

Málaga, 2023



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña JOSÉ LORENZO ROMERO TREVEJO

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: NUEVO MODELO CLÍNICO Y OFTALMOLÓGICO PARA LA PREDICCIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Realizada bajo la tutorización de MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO y dirección de MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 24 de MARZO de 2023.

Fdo.: JOSÉ LORENZO ROMERO TREVEJO Doctorando/a	Fdo.: MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO Tutor/a
Fdo.: MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO	

Don Manuel Francisco Jiménez Navarro, Catedrático del Departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA:

Que **Don José Lorenzo Romero Trevejo**, Licenciado en Medicina por la Universidad de Córdoba, ha obtenido y estudiado personalmente y bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de este trabajo, titulado “**Nuevo modelo clínico y oftalmológico para la predicción de la enfermedad coronaria**”, que considero tiene el contenido y rigor científico necesarios para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y, para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expide el presente certificado en Málaga, a 24 de marzo de 2023.

Fdo.: Don Manuel Francisco Jiménez Navarro

Director de la Tesis Doctoral

Don Manuel Francisco Jiménez Navarro, Catedrático del Departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

INFORMA:

Que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis no ha sido utilizada en tesis anteriores.

Y, para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expide el presente informe en Málaga, a 24 de marzo de 2023.

Fdo.: Don Manuel Francisco Jiménez Navarro

Director de la Tesis Doctoral

A mis padres.

A mi hermana.

A Lourdes, a Carmen, a Ángela y a ti.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Tanto el doctorando como el director de la Tesis declaran no haber tenido ningún conflicto ni interés derivado con terceros como consecuencia del desarrollo de este estudio.

FINANCIACIÓN

Este trabajo recibió apoyo financiero por parte del Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) del Instituto de Salud Carlos III [CB16/11/00360], del Ministerio de Sanidad de España y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) para la adquisición de los reactivos utilizados.

ÍNDICE





ABREVIATURAS	5
RESUMEN	9
SUMMARY	13
INTRODUCCIÓN	17
JUSTIFICACIÓN	33
HIPÓTESIS	37
OBJETIVOS	41
MATERIALES Y MÉTODOS	45
<i>Población de estudio</i>	47
<i>Exploración cardiovascular</i>	48

<i>Exploración oftalmológica</i>	48
<i>Estudio estadístico</i>	57
<i>Autorización del Comité de Ética y Consentimiento Informado</i>	57
RESULTADOS	59
DISCUSIÓN	71
CONCLUSIONES	79
AGRADECIMIENTOS	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
ANEXOS	105
AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO	107
CONSENTIMIENTO INFORMADO	108
HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	111
COLABORADORES	112
PUBLICACIÓN PRINCIPAL	114
OTRAS ACTIVIDADES	123

ABREVIATURAS



AUC: Área bajo la curva (en inglés, *area under the curve*).

CCG: Capa de células ganglionares.

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina.

ECV: Enfermedades cardiovasculares.

EC: Enfermedad coronaria.

EIC: Enfermedad isquémica coronaria.

FRCC: Factores de riesgo cardiovascular clásicos.

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos (en inglés, *granulocyte-colony stimulating factor*).

GC: Grosor coroideo.

GCCG: Grosor de capa de células ganglionares.

GCCP: Grosor corneal central por paquimetría.

GCCT: Grosor corneal central por topografía.

GCFNR: Grosor de capa de fibras nerviosas de la retina.

GMC: Grosor macular central.

GMCCG: Grosor mínimo de capa de células ganglionares.

GMM: Grosor macular medio.

IC: Intervalo de confianza.

IL: Interleuquina.

ILM: Membrana limitante interna (en inglés, *inner limitant membrane*).

INL: Capa nuclear interna (en inglés, *inner nuclear layer*).

IP: Quimiocina (en inglés, *inducible protein*).

IPL: Capa plexiforme interna (en inglés, *inner plexiform layer*).

LA: Longitud axial.

MAVC: Mejor agudeza visual corregida.

MCP: Proteína atrayente de monocitos (en inglés, *monocyte chemoattractant protein*).

MIP: Proteína inflamatoria de macrófagos (en inglés, *macrophage inflammatory protein*).

OCT: Tomografía de coherencia óptica (en inglés, *optic coherence tomography*).

OR: Odds ratio.

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas (en inglés, *platelet-derived growth factor*).

PIO: Presión intraocular.

RANTES: Ligando de quimiocina 5 (en inglés, *regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted*).

ROC: Característica operativa del receptor (en inglés, *receiver operating characteristic*).

SD: Desviación estándar (en inglés, *standard deviation*).

TNF: Factor de necrosis tumoral (en inglés, *tumor necrosis factor*).

TS: Test de Schirmer.

VCM: Volumen del cubo macular.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (en inglés, *vascular endothelial growth factor*).

RESUMEN



Introducción y objetivos: La detección de la enfermedad coronaria (EC) en la práctica clínica habitual todavía resulta controvertida. El objetivo de este estudio fue el de evaluar la utilidad de los hallazgos oftalmológicos como predictores de la presencia de esta enfermedad cuando se combinan con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCC) en pacientes con sospecha de EC.

Materiales y métodos: Después de su estabilización clínica, se seleccionaron 96 pacientes con sospecha de EC y se dividieron en dos grupos, 69 pacientes con lesiones coronarias y 27 pacientes sin lesiones coronarias. Sus 192 ojos se sometieron a un completo examen oftalmológico rutinario, recogándose, además, muestras de fluido lagrimal para utilizarse en la detección de diferentes citoquinas y otros mediadores inflamatorios. En el estudio estadístico se analizaron modelos de regresión logística y curvas de característica operativa del receptor (ROC), junto con sus áreas bajo la curva (AUC).

Resultados: Las variables predictivas más sugerentes fueron el grosor coroideo (GC) (OR: 1.02, 95% CI: 1.01-1.03) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en lágrima (OR: 0.97, 95% CI: 0.95-0.99). Cuando estas dos variables se añadieron de forma independiente al modelo de regresión logística con los FRCC (sexo, edad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad), el AUC obtenida fue de 0.9646 (95% CI: 0.928-0.999). Este AUC resultó significativamente mayor ($p=0.003$) que el obtenido en el mismo modelo de regresión logística sin añadir al GC ni al G-CSF en lágrima (AUC=0.828, 95% CI: 0.729-0.927).

Conclusiones: El GC y el G-CSF en lágrima mejoraron el modelo predictivo para la EC al añadirse a los FRCC en nuestra muestra de pacientes sintomáticos.

Palabras clave: Enfermedad coronaria, grosor coroideo, factor estimulante de colonias de granulocitos, prevención cardiovascular, curvas ROC, modelo predictivo.

SUMMARY



Introduction and objectives: Coronary artery disease (CAD) detection in the usual clinical practice still remains controversial. The aim of our study was to evaluate the usefulness of ophthalmologic findings as predictors of the presence of CAD when added to cardiovascular classic risk factors (CRF) in patients with coronary cardiopathy suspicion.

Materials and methods: After clinical stabilization, 96 patients with coronary cardiopathy suspicion were selected and divided in two groups: 69 patients with coronary lesions and 27 patients without coronary lesions. Their 192 eyes were subjected to a complete routine ophthalmologic examination. Samples of tear fluid were also collected to be used in the detection of cytokines and inflammatory mediators. Logistic regression models, receiver operating characteristic (ROC) curves and their area under the curve (AUC) were analysed.

Results: Suggestive predictors were choroidal thickness (CT) (OR: 1.02, 95% CI: 1.01-1.03) and tear granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (OR: 0.97, 95% CI: 0.95-0.99). We obtained an AUC of 0.9646 (95% CI: 0.928-0.999) when CT and tear G-CSF were added as independent variables to the logistic regression model with cardiovascular CRF: sex, age, diabetes, high blood pressure, hypercholesterolemia, smoking habit and obesity. This AUC was significantly higher ($p=0.003$) than the prediction derived from the same logistic regression model without CT and tear G-CSF (AUC=0.828, 95% CI: 0.729-0.927).

Conclusions: CT and tear G-CSF improved the predictive model for CAD when added to cardiovascular CRF in our sample of symptomatic patients.

Keywords: Coronary artery disease, choroidal thickness, granulocyte colony-stimulating factor, cardiovascular prevention, ROC curves, predictive model.

INTRODUCCIÓN



Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial, siendo las responsables de alrededor de 18 millones de fallecimientos anuales de acuerdo con estimaciones realizadas en el año 2017 (Roth *et al.*, 2018). Durante ese año, se estableció que, entre los 54 países de Europa y del área mediterránea representados en la Sociedad Europea de Cardiología, casi 109 millones de personas padecían algún tipo de ECV, siendo la más frecuente la enfermedad isquémica coronaria (EIC), con una afectación de unos 35 millones de personas. Además, en esa fecha, se diagnosticaron casi 20 millones de nuevos casos de ECV, de los que 3,6 millones se clasificaron como EIC (Dicker *et al.*, 2018). Sin embargo, la importancia global de estas enfermedades no solo es una cuestión de salud individual, sino que representa un desafío económico para los sistemas sanitarios que se prevé que sufra un crecimiento exponencial en el futuro (Anand y Yusuf, 2011). Así, se ha estimado que, en la Unión Europea, las ECV supusieron un coste de 210 billones de euros en el año 2015, correspondiendo a la EIC alrededor del 28% del total de esa cantidad (Wilkins *et al.*, 2017). Por otro lado, la Federación Mundial del Corazón ha calculado que el coste global

total de las ECV se incrementará desde, los aproximadamente 863 billones de dólares de 2010 hasta los 1044 billones de dólares en 2030 (World Heart Federation). Por todas estas razones, la disponibilidad de herramientas predictivas que ayuden a reducir los datos de prevalencia e incidencia de las ECV se presenta como un elemento fundamental y la mejor manera para mejorar tanto la salud de los pacientes como la sostenibilidad de los servicios sanitarios a nivel global, teniendo en cuenta el gran número de personas que se podrían beneficiar de ellas, independientemente de lo pequeña o no que fuera la medida preventiva a aplicar.

El síntoma clínico más frecuente de la EC es el dolor torácico, descrito como una presión o disconfort subesternal que se puede irradiar hacia la mandíbula, hombro, brazo o zona alta de la espalda. Este síntoma puede aparecer comúnmente con otros como disnea, sudoración, fatiga, náuseas o aturdimiento (DeVon *et al.*, 2017). Sin embargo, ninguno de estos síntomas cardiacos se consideran sensibles y específicos para la EC, teniendo en cuenta, además, la diferencia que puede existir entre sexos en cuanto a la intensidad de su aparición (Jurgens *et al.*, 2022). Actualmente, los métodos disponibles para el diagnóstico de la EC poseen limitaciones manifiestas, además de resultar invasivos en mayor o menor grado y de requerir un equipamiento altamente costoso. La tomografía computerizada sin contraste de arterias coronarias se ha venido empleando para detectar calcificación en estas arterias (Marssaro Cortez *et al.*, 2022). Esta técnica ofrece un score fiable de calcio coronario con una baja dosis de radiación y un bajo coste del que se puede inferir la presencia de EC (Mahmood y Shapiro, 2020; Koopman *et al.*, 2022). Sin embargo, aunque el calcio en las arterias coronarias es un componente de la aterosclerosis, no todas las placas coronarias contienen calcio. Por ello, la coronariografía se ha utilizado para aportar información adicional como el tipo y riesgo de todas las

placas, considerándose la mejor técnica para realizar profilaxis de la EC con un alto valor predictivo negativo (Otaki *et al.*, 2012; Meah *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022). Sin embargo, a pesar de considerarse como el gold standard para el diagnóstico y cuantificación de la gravedad de la EC, no deja de poseer riesgos significativos, incluyendo infarto de miocardio, ictus o incluso la muerte (Ahmed *et al.*, 2022). Su empleo está indicado en pacientes con síndrome coronario agudo o bien con angina estable refractaria a tratamiento médico, sin que exista evidencia de beneficio clínico más allá de estas indicaciones. Además, la calidad de las imágenes puede ser pobre en determinados individuos, y las limitaciones de peso de la mesa pueden impedir su empleo en pacientes con obesidad mórbida (Otaki *et al.*, 2012). Por otro lado, a pesar de los nuevos protocolos y equipamiento que mejoran la calidad de la imagen y la visualización de las arterias coronarias, la relevancia clínica de los casos con estenosis de grado intermedio, particularmente los que afectan a las arterias coronarias distales, es todavía una cuestión en debate (Marssaro Cortez *et al.*, 2022), no siendo capaz de detectar la disfunción coronaria microvascular (Koilpillai *et al.*, 2020). Todo esto no hace sino enfatizar en la necesidad de identificar a estos pacientes de forma no invasiva para establecer medidas preventivas eficaces. Los test de estrés se han utilizado para incrementar el consumo de oxígeno y la demanda de flujo sanguíneo, induciendo irregularidades en las arterias coronarias y en la contractibilidad miocárdica en individuos con obstrucciones coronarias. La ergometría puede tener diferentes limitaciones que pueden afectar a la sensibilidad y especificidad, como los artefactos que se producen por la excesiva presencia de tejido adiposo en pacientes obesos, por ejemplo (Marssaro Cortez *et al.*, 2022). Además, la incapacidad para alcanzar una frecuencia máxima o submáxima debido al mal estado general o a la baja capacidad física de los pacientes puede subestimar la isquemia inducible (Gebker y Schneeweis, 2014). Por ello, los test

de estrés farmacológicos asociados a pruebas de imagen no invasivas son los más frecuentemente utilizados en la práctica clínica habitual. La gammagrafía es otra técnica que se emplea para evaluar la presencia de EC y la viabilidad miocárdica, pudiéndose realizar también bajo protocolos de estrés. Sin embargo, no siempre resulta fácil diferenciar las alteraciones causadas por una perfusión miocárdica disminuida de los artefactos por atenuación inducidos por los tejidos blandos circundantes (Gaudieri *et al.*, 2017), siendo también limitada su capacidad para identificar específicamente la disfunción coronaria microvascular (Koilpillai *et al.*, 2020). Además, la dosis de radiación a aplicar es otro factor a tener en cuenta, debiéndose ajustar y limitar según los protocolos de las comisiones internacionales de protección radiológica (Gaudieri *et al.*, 2017). Todas estas limitaciones abren una interesante línea de investigación encaminada al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas para la EC que permitan la detección de la enfermedad en la práctica clínica habitual de una forma menos costosa y menos invasiva.

Las estrategias para la estimación del riesgo cardiovascular en la población pueden implementarse de forma oportunista o sistemática. El cribado oportunista, definido como un cribado que no sigue un planteamiento predefinido, es el que se realiza cuando el paciente acude a la consulta por cualquier otro motivo, mientras que el cribado sistemático puede aplicarse tanto en la población general (como parte de un programa establecido) como en subpoblaciones concretas y específicas (en pacientes diabéticos o con historia familiar de ECV precoz, por ejemplo) (Visseren *et al.*, 2021). Mientras que el cribado sistemático no ha demostrado hasta la fecha tener efectos en los resultados de las ECV a pesar de suponer una mejora en los factores de riesgo (Ebrahim *et al.*, 2011; Jorgensen *et al.*, 2014; Kennedy *et al.*, 2019; Krogsboll *et al.*, 2019), el cribado oportunista para los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCC), como la

hipertensión o la hipercolesterolemia, es efectivo a la hora de incrementar sus tasas de detección, recomendándose realizarlo a pesar de que su beneficio en los resultados clínicos sea incierto (Si *et al.*, 2014). Sin embargo, y por razones de efectividad, económicas o por la existencia de resultados falsos positivos o negativos y sus consecuencias psicológicas asociadas, aun existen muchas controversias en cuanto al tipo de cribado a realizar y en qué grupos de población diana aplicarlo (Christensen *et al.*, 2004; Jorgensen *et al.*, 2009; Chamnan *et al.*, 2010; Nielsen *et al.*, 2012; Mehta *et al.*, 2014; Lokkegaard *et al.*, 2015; Lindholt y Sogaard, 2017; Patel *et al.*, 2020). Aun así, parece claro que la identificación de los pacientes que más se podrían beneficiar de un tratamiento frente a los FRCC es fundamental en las estrategias para la prevención de las ECV (Visseren *et al.*, 2021), ya que, de manera general, a mayor riesgo absoluto para su padecimiento, mayor beneficio absoluto del tratamiento de los factores de riesgo y menor el número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento cardiovascular durante un periodo de tiempo (Glasziou e Irwig, 1995; Dorresteijn *et al.*, 2011). Con esta premisa en mente, la estimación del riesgo cardiovascular representa la piedra angular en las recomendaciones de las recientes guías actualizadas, situándose en el primer plano de los escenarios propuestos para su manejo (Visseren *et al.*, 2021).

Desde que el Framingham Heart Study identificara a los FRCC para la aparición de ECV (Mahmood *et al.*, 2014), se han validado y han ganado popularidad numerosos modelos predictivos para estas enfermedades. Estos modelos tienen en cuenta para su aplicación multitud de factores de riesgo como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, dieta o ejercicio físico, entre otros (Piepoli *et al.*, 2016). Este grupo de factores constituyen en conjunto más del 90% del riesgo atribuible para la aparición de EIC en la población (Yusuf *et al.*, 2004), por lo que

su control o eliminación implicaría una reducción sustancial en la incidencia de esta enfermedad. No obstante, y a pesar de los aceptables logros conseguidos en el control de algunos de los FRCC que han permitido disminuir las tasas de incidencia y mortalidad en muchos países europeos (Visseren *et al.*, 2021), la prevalencia de la obesidad y, especialmente, la diabetes en nuestro medio se ha incrementado en dos o tres veces en los últimos 30 años, convirtiéndolos en los dos factores de riesgo más importantes a controlar si se quieren alcanzar los objetivos propuestos por la Organización Mundial de la Salud para el año 2025 (Timmis *et al.*, 2020). Sin embargo, aunque el tratamiento de los factores de riesgo es fundamental para la prevención de la enfermedad coronaria (EC), las guías actualizadas tienen en cuenta, además, otros aspectos paralelos como la predicción del riesgo, los modificadores del riesgo y otras condiciones clínicas que frecuentemente incrementan la probabilidad de su aparición (Visseren *et al.*, 2021). Así, las poblaciones o grupos de pacientes en los que se debería considerar la valoración del riesgo cardiovascular están resumidas en la Tabla 1. Pero además, estas guías proponen un abordaje gradual para la intensificación del tratamiento, como herramienta que ayude a los médicos y pacientes a alcanzar los objetivos de forma que se ajusten a los perfiles y preferencias de los pacientes. Este principio, mostrado en la Figura 1, no es conceptualmente novedoso, aunque refleja la práctica clínica habitual, en la que las estrategias terapéuticas se inician o intensifican de acuerdo a un proceso de decisión conjunta entre los profesionales y los pacientes. El enfoque gradual comenzaría con unos objetivos de prevención aplicables a toda la población, independientemente del riesgo de EC. A eso le seguiría la estratificación del riesgo de EC y la discusión con el paciente de los beneficios potenciales de un posible tratamiento. En caso de decidir instaurarlo, se debe evaluar su efecto y se debe considerar la intensificación del mismo posteriormente, si se quieren alcanzar los objetivos finales en los factores de riesgo, teniendo en cuenta el

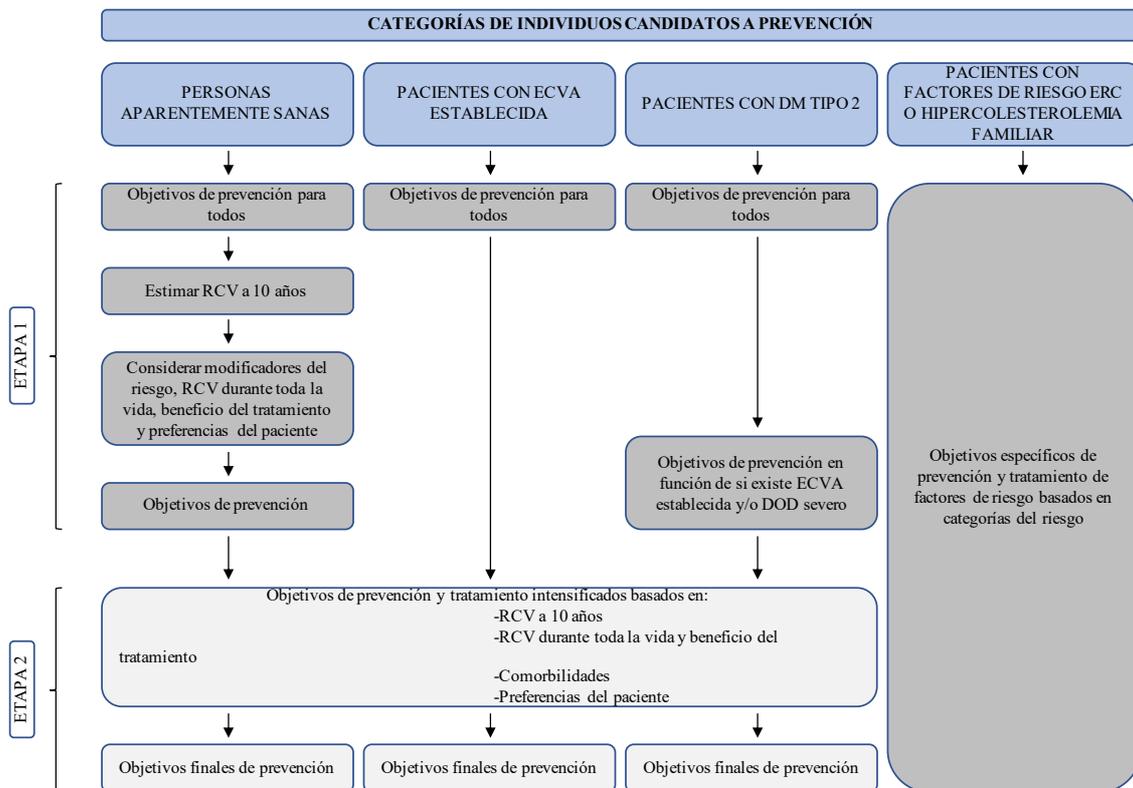
beneficio adicional, las comorbilidades y la fragilidad, en un proceso de toma de decisiones compartido según las preferencias del paciente (Visseren *et al.*, 2021).

Tabla 1. Categorías de pacientes y riesgo cardiovascular asociado (adaptado de Visseren *et al.*, 2021).

Categoría de pacientes	Subgrupos	Riesgo	Estimación del RCV y beneficio terapéutico
Personas aparentemente sanas			
Personas sin ECVA establecida, DM, ERC, hipercolesterolemia familiar	<50 años	Bajo-alto	Estimación del RCV a 10 años (SCORE2). Estimación del riesgo y beneficio de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (LIFE-CVD model) para facilitar la comunicación del RCV y el beneficio del tratamiento.
	50-69 años	Bajo-muy alto	Estimación del RCV a 10 años (SCORE2). Estimación del beneficio de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (LIFE-CVD model) para facilitar la comunicación del beneficio del tratamiento.
	≥70 años	Bajo-muy alto	Estimación del RCV a 10 años (SCORE2-OP). Estimación del beneficio de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (LIFE-CVD model) para facilitar la comunicación del beneficio del tratamiento.
Pacientes con ERC			
ERC sin DM o ECVA establecida	ERC moderada (TFG 30-44 ml/min/1,73 m ² y RAC <30 ó TFG 45-59 ml/min/1,73 m ² y RAC 30-300 ó TFG ≥60 ml/min/1,73 m ² y RAC >300)	Alto	No aplicable.
	ERC severa (TFG <30 ml/min/1,73 m ² ó TFG 30-44 ml/min/1,73 m ² y RAC >30)	Muy alto	No aplicable.
Hipercolesterolemia familiar			
Asociada con niveles de colesterol notablemente elevados	No aplicable	Alto	No aplicable.
Pacientes con DM tipo 2			
Pacientes con DM tipo 1 mayores de 40 años deben clasificarse también de acuerdo con estos criterios	Pacientes con DM bien controlada, de corta evolución (<10 años), sin evidencia de DOD y sin otros FRC.	Moderado	No aplicable.
	Pacientes con DM sin otros FRC y/o DOD severa, que no cumplen criterios de riesgo moderado.	Alto	Estimación del RCV residual a 10 años tras objetivos generales de prevención (ADVANCE risk score o DIAL model). Considerar estimación del riesgo y beneficio de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (DIAL model).
	Pacientes con DM, FRC establecidos y/o DOD severo. -TFG <45 ml/min/1,73 m ² . independientemente de la albuminuria. -TFG 45-59 ml/min/1,73 m ² y MA (RAC 30-300 mg/g). -Proteinuria (RAC >300 mg/g). -Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 lugares diferentes (MA más retinopatía más neuropatía).	Muy alto	Estimación del RCV residual a 10 años tras objetivos generales de prevención (SMART risk score para ECV establecida, ADVANCE risk score o DIAL model). Considerar estimación del riesgo y beneficio de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (DIAL model).
Pacientes con ECVA establecida			
ECVA documentada, clínica o inequívocamente por imagen. ECVA clínicamente documentada incluye IAM, SCA, revascularización coronaria u otros procedimientos revascularizantes arteriales, ictus y AIT, aneurisma aórtico y enfermedad arterial periférica previos. ECVA inequívocamente documentada por imagen incluye placa en angiografía coronaria o ecografía carotídea o en ATC. No se incluyen incrementos en otros parámetros como el grosor de la íntima-media de la arteria carótida.	No aplicable	Muy alto	Estimación del RCV residual tras objetivos generales de prevención (SMART risk score a 10 años para pacientes con ECV establecida o EUROASPIRE risk score a 1 o 2 años para pacientes con EC). Considerar estimación del riesgo y beneficio de por vida del tratamiento de los factores de riesgo (SMART-REACH model o DIAL model si DM).

AIT: Accidente isquémico transitorio; ATC: Angiografía tomográfica computerizada; DM: Diabetes mellitus; DOD: Daño en órgano diana; ECV: Enfermedad cardiovascular; ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: Enfermedad renal crónica; FRC: Factores de riesgo cardiovascular; IAM: Infarto agudo de miocardio; MA: Microalbuminuria; RAC: Ratio albúmina-creatinina; RCV: Riesgo cardiovascular; SCA: Síndrome coronario agudo; TFG: Tasa de filtración glomerular.

Figura 1. Ejemplo de abordaje gradual de la estratificación del riesgo y opciones de tratamiento (adaptado de Visseren *et al.*, 2021).



DM: Diabetes mellitus; DOD: Daño en órgano diana; ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: Enfermedad renal crónica; RCV: Riesgo cardiovascular.

Por otro lado, y para evitar un tratamiento insuficiente en personas jóvenes y un sobretratamiento en personas mayores, los umbrales de riesgo límite para estas categorías son numéricamente diferentes entre diferentes grupos de edad. En este sentido, y debido a que la edad es un factor de riesgo importante para la EC, pero el beneficio del

tratamiento de por vida de los factores de riesgo es mayor en las personas jóvenes, los umbrales de riesgo para considerar el tratamiento son menores para los pacientes de menor edad (Tabla 2).

Tabla 2. Categorías de riesgo cardiovascular según el SCORE2 y SCORE2-OP en individuos aparentemente sanos de acuerdo con la edad (adaptado de Visseren *et al.*, 2021).

	<50 años	50-69 años	≥70 años ^a
Bajo a moderado RCV: No recomendado el tratamiento para los factores de riesgo	<2,5%	<5%	<7,5%
Alto RCV: El tratamiento para los factores de riesgo puede ser considerado.	2,5 a <7,5%	5 a <10%	7,5 a <15%
Muy alto RCV: Recomendado el tratamiento para los factores de riesgo	≥7,5%	≥10%	≥15%

RCV: Riesgo cardiovascular

^aEn personas aparentemente sanas ≥70 años, la recomendación para el tratamiento con fármacos hipolipemiantes es de Clase IIb (“debe ser considerada”).

La división de la población en tres diferentes grupos de edad resulta en un incremento discontinuo en los umbrales de riesgo para bajo a moderado, alto y muy alto riesgo. En realidad, la edad es obviamente continua, y la aplicación acertada de los umbrales en la práctica clínica requeriría cierta flexibilidad en el manejo de los mismos una vez que los pacientes se mueven hacia el siguiente grupo de edad o pasan recientemente la edad de corte. Esta tabla muestra cómo el incremento continuo en la edad se relaciona con el incremento en los umbrales de riesgo, pudiendo ser utilizada como una guía para la práctica habitual.

Pero, lamentablemente, los modelos predictivos disponibles hasta el momento presentan limitaciones manifiestas, principalmente porque no se pueden aplicar con fiabilidad a nivel de población mundial, siendo recomendable que cada comunidad concreta pudiera desarrollar su modelo propio (Elsner *et al.*, 2020), por presentar dificultades a la hora de detectar el riesgo cardiovascular en determinados grupos, por ejemplo, entre el grupo poblacional de las mujeres, o por falta de validez externa (Damen *et al.*, 2016). Por ello, el screening para la detección de EC en pacientes asintomáticos

todavía resulta controvertido (Piepoli *et al.*, 2016), enfatizando las guías actualizadas en la importancia de su detección temprana para poder establecer estrategias pronósticas y terapéuticas encaminadas a reducir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes (Visseren *et al.*, 2021).

La relación entre la EC y los hallazgos oftalmológicos no se ha estudiado en profundidad hasta el momento, lo que puede resultar paradójico si se tienen en cuenta las características anatómicas y fisiopatológicas que comparten tanto el ojo como el sistema cardiovascular (Ahmad *et al.*, 2017; Yeung *et al.*, 2020). Su particular estructura y su facilidad de acceso para la exploración convierten al ojo en un órgano candidato para la obtención de parámetros potencialmente útiles a la hora de ser utilizados como predictores del riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta, además, su implicación en multitud de procesos sistémicos, cuya primera señal puede incluso mostrarse como un síntoma oftalmológico. En este sentido, se han descrito manifestaciones perioculares, periorbitarias y orbitarias, incluyendo ictericia, afectaciones por hepatitis B y C, cambios en los párpados en la cirrosis, masas orbitarias en el carcinoma hepatocelular y otras malformaciones vasculares cutáneas en relación con enfermedades hepáticas (Carroll *et al.*, 2017), uveítis anterior, episcleritis o afectaciones de la órbita, segmento posterior o nervio óptico como manifestaciones oculares de la enfermedad inflamatoria intestinal (Lee *et al.*, 2019), dilatación de venas oculares, congestión de la coroides, desprendimiento ciliar, oclusión de la vena central de la retina, desprendimiento seroso agudo de retina, edema macular, neovascularización retiniana, efusiones coroideas, quemosis, glaucoma de ángulo cerrado, miopía transitoria o proptosis en la hipertensión pulmonar (Lewczuk *et al.*, 2019), la sospecha de que el glaucoma de ángulo abierto pueda corresponder a la manifestación ocular de una alteración sistémica (Wey *et al.*, 2019) o

diversos tipos de inflamaciones y manifestaciones de enfermedad de ojo seco que pueden anteceder el diagnóstico de enfermedades reumáticas subyacentes (Kemeny-Beke y Szodoray, 2020). Recientemente, algunos hallazgos oftalmológicos se han asociado del mismo modo con condiciones neurológicas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer (O'Bryhim *et al.*, 2018; Byun *et al.*, 2021). Además, también se han relacionado cambios en el sistema cardiovascular con signos que son visibles en el ojo, convirtiéndose este órgano en una especie de ventana que facilita un rápido acceso para la valoración de este sistema, gracias a la facilidad con la que es posible observar estos hallazgos. Así, en ciertos defectos cardiacos congénitos se pueden observar alteraciones en la vascularización retiniana, con aumento de la tortuosidad y dilatación; la disección de las arterias carótida interna y vertebrales pueden presentarse como amaurosis fugax con o sin parálisis oculosimpática; pacientes con endocarditis infecciosa no tratada pueden desarrollar manchas de Roth, retinitis, retinopatía embólica, abscesos subretinianos o retinopatía hipertensiva o por hipoperfusión; la arteritis de células gigantes se puede presentar con síntomas isquémicos oculares; la enfermedad carotídea puede provocar un amplio rango de síntomas, desde la amaurosis fugax hasta la pérdida de visión, dependiendo del tamaño y localización del émbolo en la retina, y los mixomas cardiacos pueden resultar en pérdidas de visión secundarias a oclusiones de la arteria central de la retina (Singh *et al.*, 2020). Finalmente, y considerando asimismo que algunos FRCC para la EC como la diabetes, la hipertensión o la hipercolesterolemia producen lesiones típicas y específicas en el fondo del ojo, existirían más argumentos a favor de la existencia de una relación claramente establecida entre este órgano y determinadas condiciones cardiovasculares. Pero a pesar de eso, hasta el momento, las investigaciones no han mostrado una clara asociación entre las ECV y la presencia de anomalías en las estructuras oculares o incluso con la expresión de determinadas citoquinas o mediadores

inflamatorios en las lágrimas, circunstancia esta última recientemente estudiada para multitud de procesos oftalmológicos, como la uveítis (Carreño *et al.*, 2017), disfunción de glándulas de Meibomio (Landsend *et al.*, 2022), conjuntivitis alérgica (Zarzuela *et al.*, 2022), enfermedad de ojo seco (Boehm *et al.*, 2011; Benítez-del-Castillo Sánchez *et al.*, 2017; Roy *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022), glaucoma (Benítez-del-Castillo Sánchez *et al.*, 2017), cirugía refractiva (Zhang *et al.*, 2016; 2021) o queratocono (Ionescu *et al.*, 2018) y sistémicos, como enfermedad injerto contra huésped (Shen *et al.*, 2022), síndrome de Sjogren (Martin-Gutierrez *et al.*, 2022) o diabetes tipo 2 (Kim *et al.*, 2022; Amorim *et al.*, 2022).

Esta última cuestión está cobrando un especial interés en la actualidad, cuando se está comenzando a tratar a la lágrima como un fluido orgánico más en el que poder detectar la existencia de biomarcadores relacionados con diferentes enfermedades, convirtiéndola en una alternativa diagnóstica adicional de adquisición fácil, rápida, económica y poco invasiva, útil tanto para la detección temprana como para el seguimiento o estratificación de múltiples procesos patológicos (Di Zazzo *et al.*, 2019). Así, se han descrito cambios en la composición proteínica de la lágrima bajo condiciones patológicas oftalmológicas como el glaucoma o las retinopatías, aunque de mayor interés general podría resultar el hecho de que esta composición también se ha visto enormemente influenciada por enfermedades sistémicas como la diabetes, la patología tiroidea o el cáncer (von Thun Und Hohenstein-Blaul *et al.*, 2013).

Por lo tanto, se plantea como una estrategia necesaria y novedosa el analizar y evaluar la utilidad de los hallazgos oftalmológicos y los biomarcadores en lágrimas como predictores para la detección de la EC en estadios tempranos. De resultar así, este hecho

podría mejorar los modelos predictivos existentes, permitiendo a estas variables convertirse en una herramienta útil en la práctica clínica habitual, al representar una vía más económica y menos invasiva para categorizar y manejar de manera efectiva a los pacientes, no solo desde la perspectiva de su salud sino también desde la eficiente administración de los recursos sanitarios. Además, el hecho de incluir pacientes asintomáticos o en las primeras etapas de la EC permitiría abarcar a un mayor sector de la población general, puesto que son este tipo de pacientes los más numerosos y los más asequibles a la hora de instaurar un cribado oportunista en las consultas oftalmológicas.



JUSTIFICACIÓN

La realización de este trabajo se justifica, por lo tanto, en la necesidad de desarrollar nuevas herramientas predictivas de la EC en la práctica clínica habitual ya que, en la actualidad, las opciones disponibles continúan resultando controvertidas. Las ECV constituyen la primera causa de mortalidad en los países desarrollados, por lo que su detección precoz constituiría una mejora evidente en la calidad de vida de los pacientes en riesgo de sufrirlas, así como una posibilidad de optimización de los recursos sanitarios desde el punto de vista de la eficiencia hospitalaria.

Además, y debido a la gran cantidad de pacientes que se realizan exámenes oftalmológicos de forma rutinaria, la posible herramienta propuesta para mejorar la predicción de la EC sería de fácil aplicación y podría servir de forma indirecta como un cribado oportunista en la población general.



HIPÓTESIS



La hipótesis de trabajo planteada supone que los hallazgos oftalmológicos y los niveles de citoquinas en lágrima pueden servir para mejorar los modelos predictivos existentes basados en parámetros clínicos, permitiendo así una mejor detección de la EC.



OBJETIVOS



El objetivo principal de este estudio fue el de investigar la relación existente entre los hallazgos oftalmológicos clínicos y laboratoriales y la presencia de EC.

Para ello, se plantearon los siguientes objetivos parciales:

-Determinar si existían diferencias significativas entre ambos grupos objeto de estudio con respecto a los FRCC, variables oftalmológicas clínicas y variables oftalmológicas laboratoriales.

-Determinar si la adición de variables oftalmológicas clínicas mejoraba el modelo predictivo obtenido para la EC solo con los FRCC.

-Determinar si la adición de variables oftalmológicas laboratoriales mejoraba el modelo predictivo obtenido para la EC solo con los FRCC.

-Proponer un modelo global capaz de mejorar la predicción de la EC añadiendo ambos tipos de variables oftalmológicas a los FRCC existentes.



MATERIALES Y MÉTODOS



Población de estudio

Los pacientes de este estudio observacional, de casos-controles y unicéntrico se evaluaron en los Servicios de Cardiología y Oftalmología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, entre los meses de enero a marzo de 2019. Los criterios de inclusión para el estudio fueron la sospecha de sufrir una EC, basada en la existencia de dolor torácico opresivo en reposo. Los criterios de exclusión fueron la existencia de insuficiencia renal avanzada (definida como tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min), el padecimiento de cualquier enfermedad con esperanza de vida inferior a un año, haber presentado algún otro evento cardiovascular previo al estudio, padecer cualquier tipo de enfermedad retiniana (incluyendo la retinopatía diabética o hipertensiva, edema macular diabético, oclusiones venosas o arteriales, distrofias retinianas, membranas epirretinianas, tracción vitreomacular, degeneración macular asociada a la edad o coriorretinopatía central serosa), presencia de ambliopía en algún ojo o haber recibido algún tipo de tratamiento con fotocoagulación retiniana en el pasado.

Exploración cardiovascular

Para confirmar la existencia de EC, los pacientes seleccionados se sometieron a una coronariografía y/o tomografía computerizada de arterias coronarias. De acuerdo con los resultados de la coronariografía, se definió EC como la existencia de una afectación mínima del 70% en cualquier arteria epicárdica mayor (coronaria derecha, descendente anterior o circunfleja marginal), o de más del 50% en el tronco común de la arteria coronaria izquierda. Con respecto a la tomografía computerizada de arterias coronarias, se definió EC como la existencia de una afectación de, al menos, el 50% en cualquier arteria coronaria. Tras la valoración de estos resultados, los pacientes se distribuyeron en los dos grupos objeto de estudio: pacientes sin lesiones coronarias y pacientes con lesiones coronarias. Después de su estabilización clínica, los pacientes se sometieron a un completo examen oftalmológico dentro de los primeros diez días tras la presentación de los síntomas clínicos que les llevó a realizarse el estudio cardiovascular.

Exploración oftalmológica

La exploración oftalmológica se llevó a cabo por el mismo oftalmólogo y en la misma franja horaria del día, entre las 15 y las 18 horas de la tarde. Antes de proceder con dicha exploración, se recogieron los datos relativos a los FRCC de cada paciente, concretamente el sexo, edad, padecimiento de diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo u obesidad. El examen oftalmológico consistió en la evaluación de diferentes parámetros clínicos, como la mejor agudeza visual corregida (MAVC) con optotipo numérico, la presión intraocular (PIO) utilizando un tonómetro

El grosor corneal central se midió de forma automática con el topógrafo Orbscan® IIz (Bausch & Lomb, Rochester, USA) y, tras la administración de gotas anestésicas de tetracaína y oxibuprocaína, de forma manual con el paquímetro ultrasónico OcuScan® RxP (Alcon Laboratories, Texas, USA), con el que se calculó la media aritmética de 10 mediciones consecutivas tomadas de cada ojo con el paciente en posición sentada. La LA se obtuvo automáticamente mediante interferometría de coherencia parcial con el biómetro óptico IOLMaster® 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany). El tomógrafo de alta definición Cirrus™ (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) se utilizó para la realización de la OCT, obteniéndose valores automáticos por parte del equipo para el grosor macular central (GMC), volumen del cubo macular (VCM), grosor macular medio (GMM) (Fig. 3), grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (GCFNR) (Fig. 4), grosor de la capa de células ganglionares (GCCG) y grosor mínimo de la capa de células ganglionares (GMCCG) (Fig. 5). El grosor coroideo (GC) se calculó de forma manual utilizando la herramienta de medición suministrada por el aparato a partir de las propias imágenes, definiéndose como la distancia entre la banda hiperreflectiva externa del epitelio pigmentario de la retina y la banda hiperreflectiva interna de la esclera. Esta variable se expresó como la media aritmética de 10 mediciones, 5 en el eje horizontal y 5 en el eje vertical, con una separación entre ellas de 500 micras, a uno y otro lado del área subfoveal. Para la inclusión en el estudio, la calidad mínima de la imagen que se consideró como aceptable fue de 6 sobre 10 (Fig. 6).

Figura 3: Imagen de OCT con valores para el grosor macular central (GMC), volumen del cubo macular (VCM) y grosor macular medio (GMM).

Grosor macular en ambos ojos: Macular Cube 512x128 OD ○ ○ OS

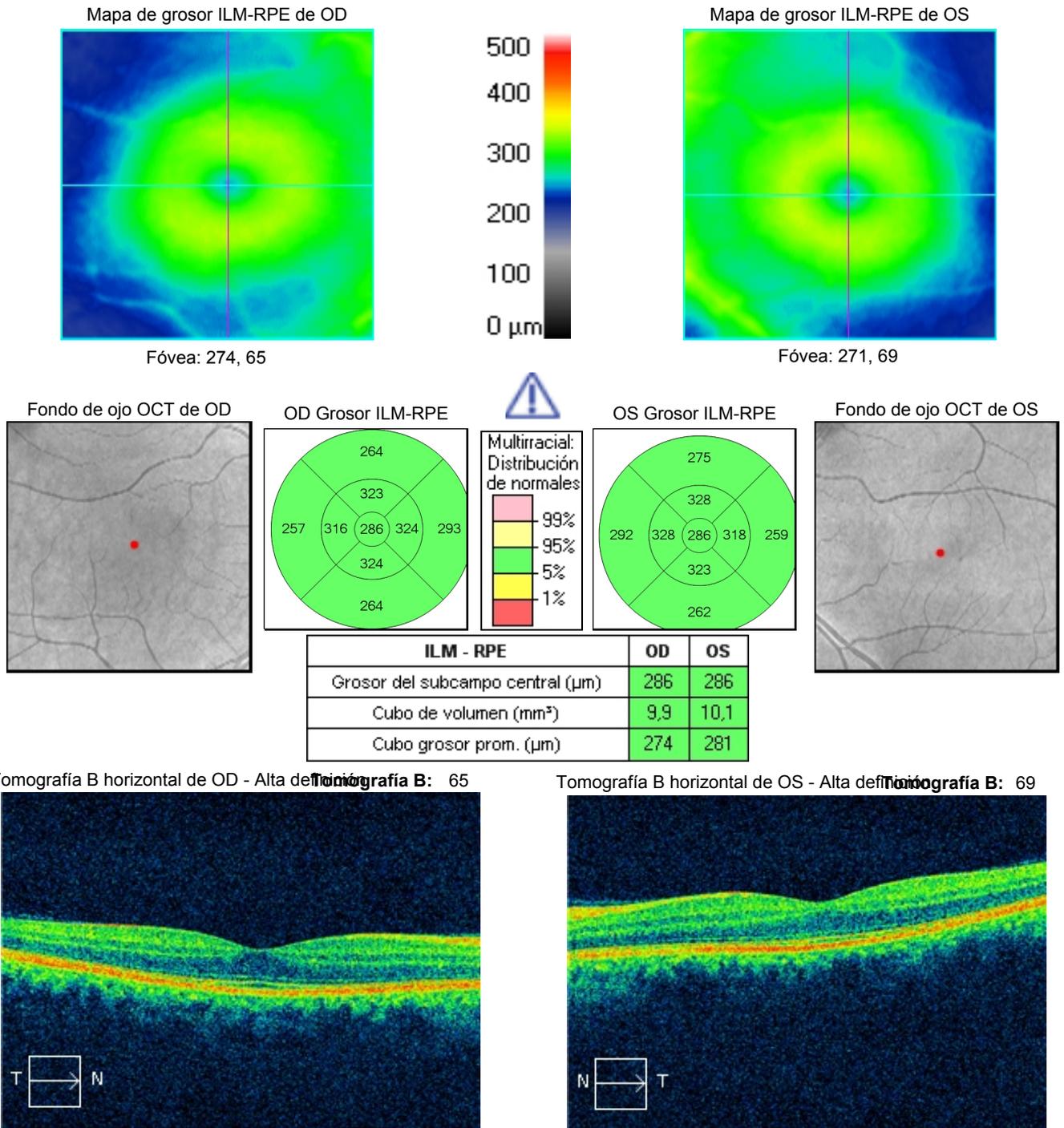


Figura 4: Imagen de OCT con valores para el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (GCFNR).

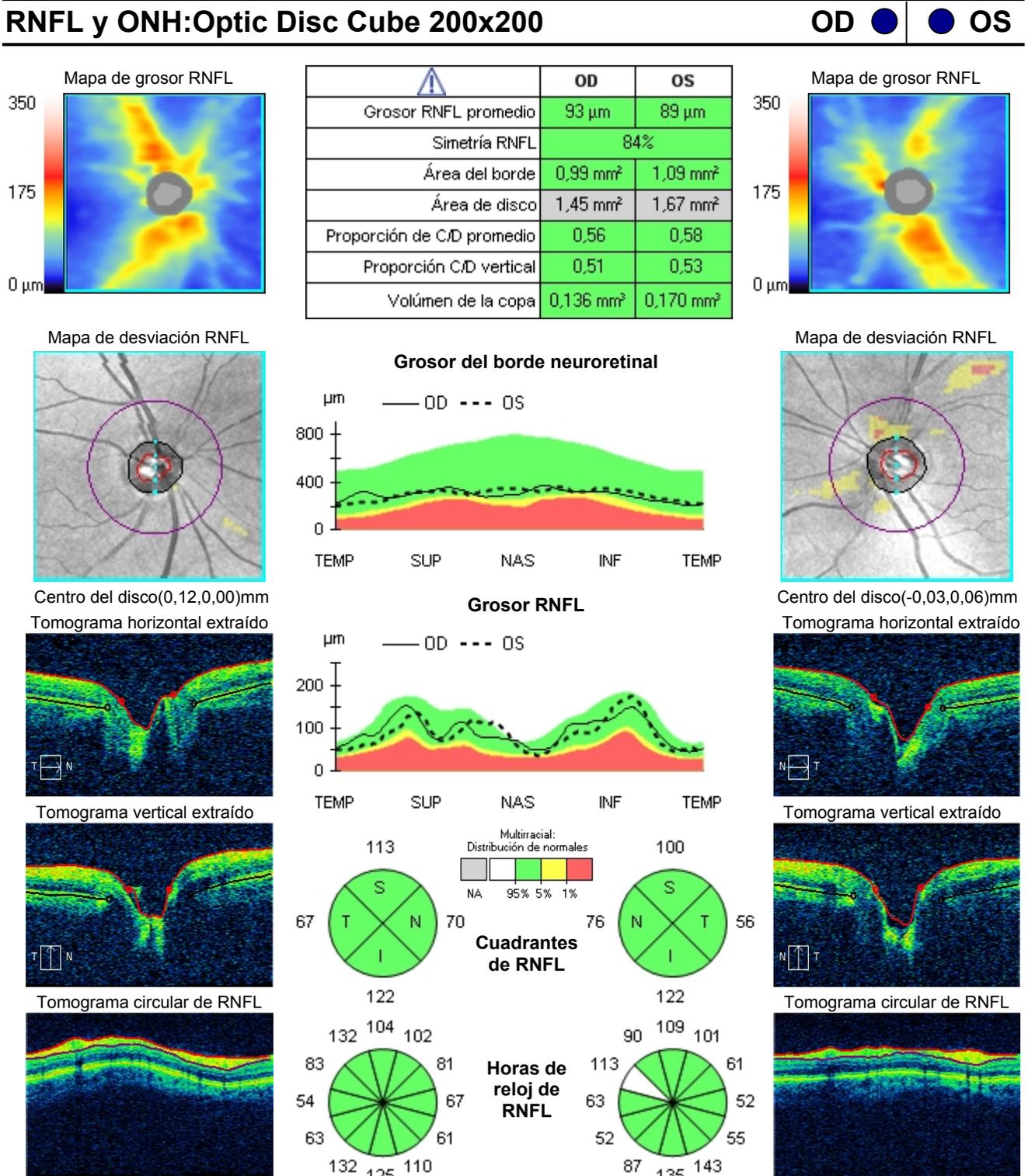


Figura 5: Imagen de OCT con valores para el grosor de la capa de células ganglionares (GCCG) y el grosor mínimo de la capa de células ganglionares (GMCCG).

Análisis de células ganglionares: Macular Cube 512x128 OD ● OS

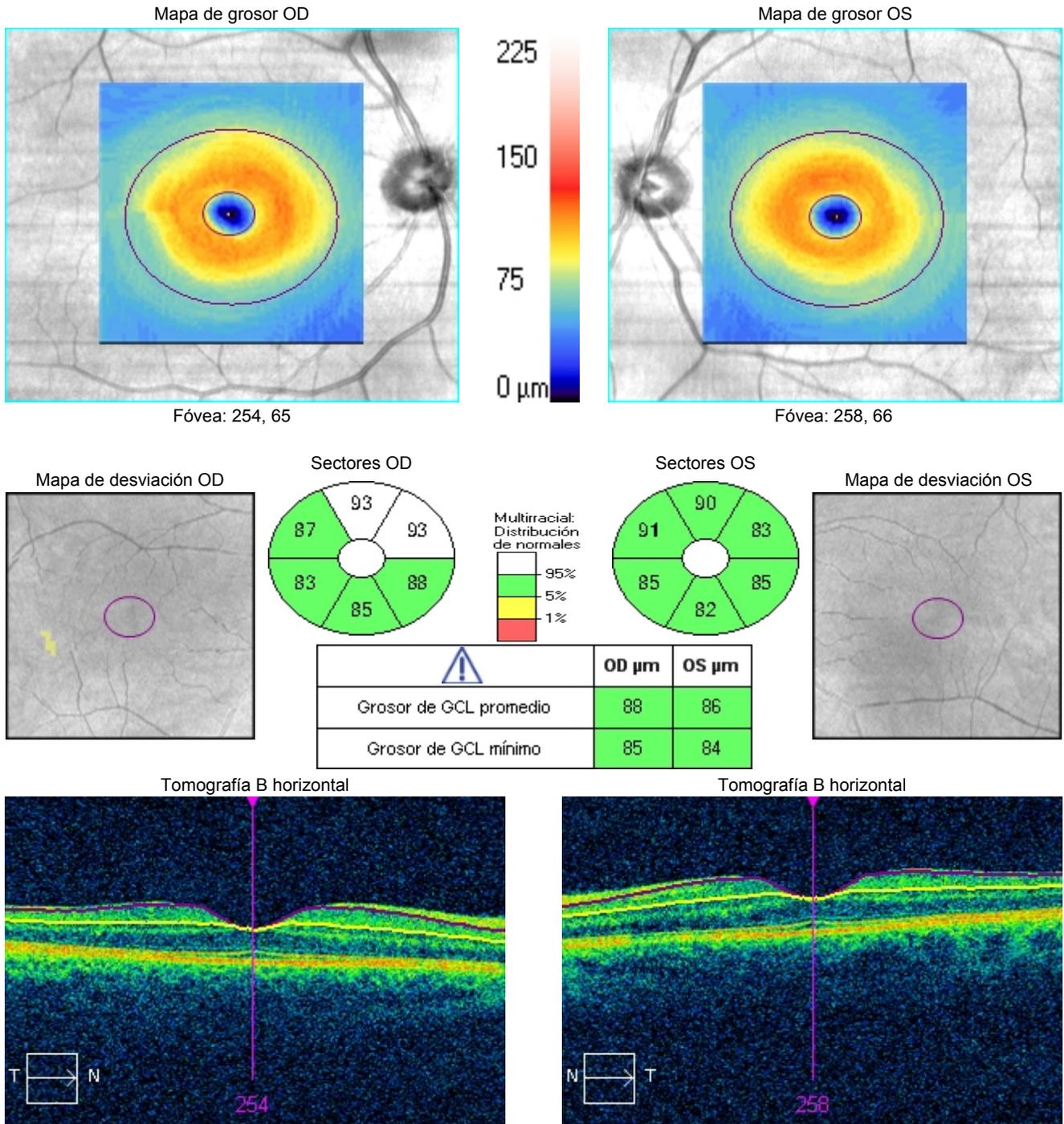


Figura 6: Imagen de OCT a partir de la que se obtuvieron los valores para el grosor coroideo (GC).

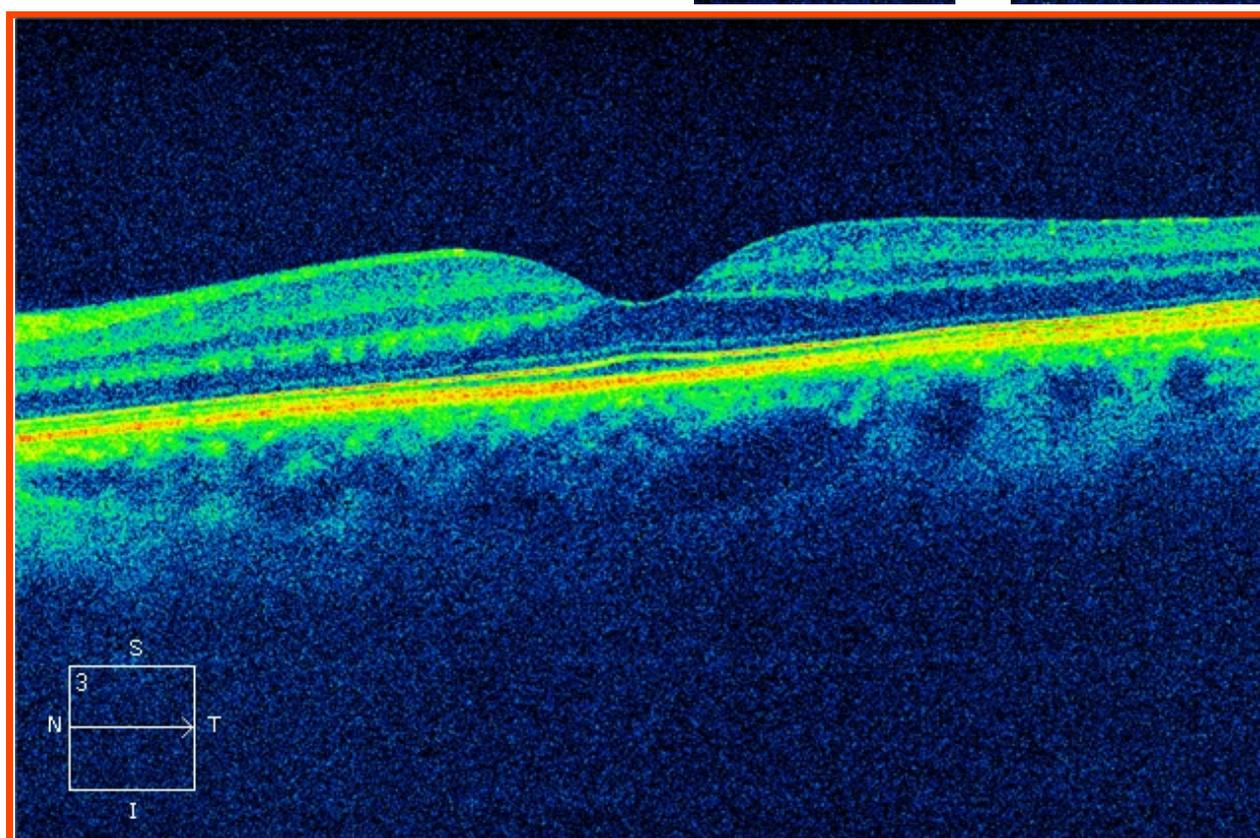
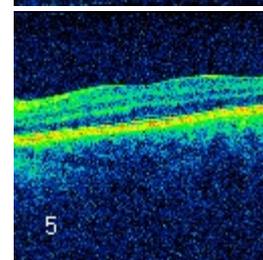
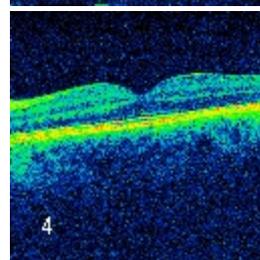
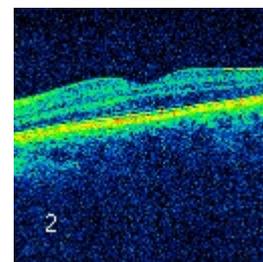
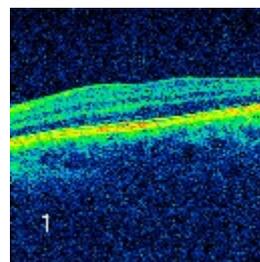
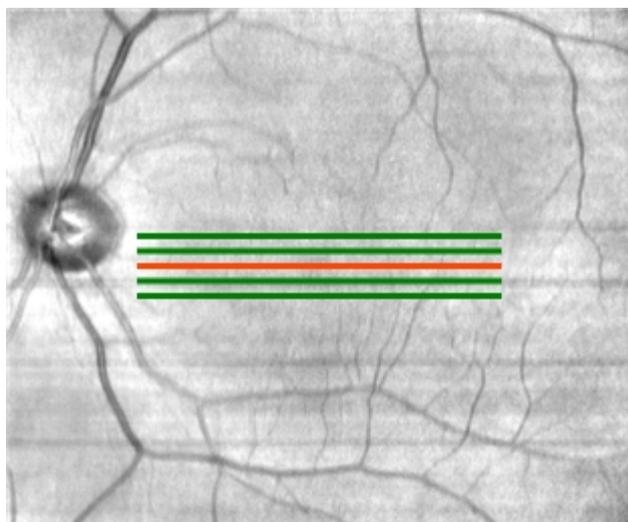
Imágenes de alta definición: HD 5 Line Raster

OD OS

Ángulo de tomografía: 0°

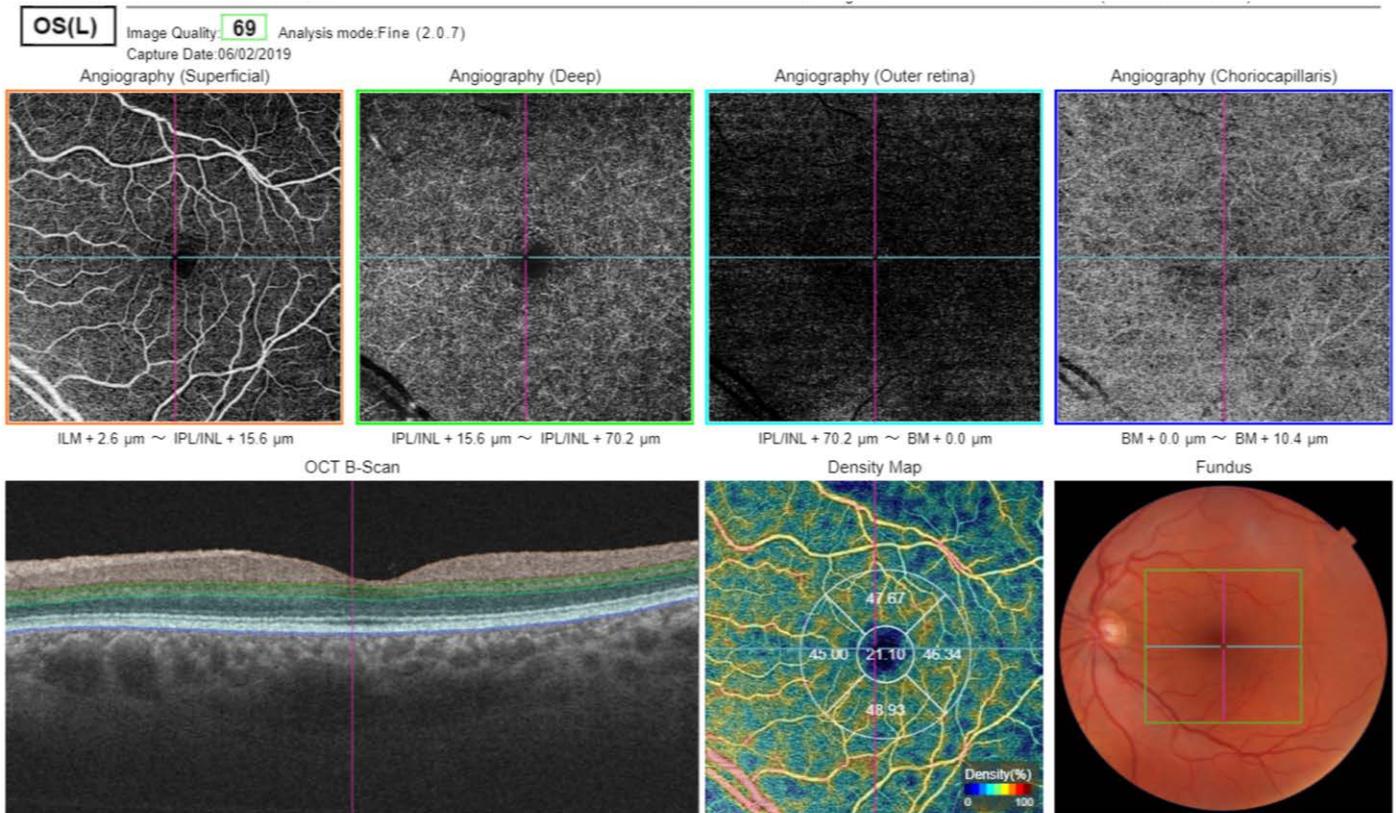
Separación líneas: 0,25 mm

Longitud: 6 mm



La OCT-angiografía se realizó con el DRI OCT Triton™ plus (Topcon Medical Systems, Oakland, USA), donde se obtuvieron automáticamente con el software del equipo los valores para la densidad vascular central en las diferentes capas de la retina (MLI, CFNR-CCG, CCG-CPI, CPI-CNI) (Fig. 7). En caso de haber sufrido algún tipo de cirugía corneal previa o de la existencia de una catarata clínicamente significativa, se excluyeron los valores obtenidos para la MAVC, PIO, GCCT, GCCP, OCT y OCT-angiografía de esos ojos.

Figura 7: Imagen de OCT-angiografía a partir de la que se obtuvieron los valores para la densidad vascular central en las diferentes capas de la retina.



La realización del TS sirvió también para tomar muestras de lágrima de cada paciente. La tira de papel se colocó en el tercio externo del saco conjuntival inferior de cada ojo, sin aplicación previa de colirio anestésico, manteniéndose así durante 5 minutos, con el ojo cerrado y sin parpadear. Se excluyeron del estudio las muestras de los ojos que impregnaron menos de 6 mm tras este periodo de tiempo. Las muestras válidas se congelaron inmediatamente a -80° C tras su recolección, permaneciendo a esa temperatura hasta la realización de los análisis. Para la elución de las proteínas, cada muestra de papel se cortó en trozos pequeños que se introdujeron en 100 μ l de PBS con Tween® 20 al 0.3%, albúmina sérica bovina al 0.5% e inhibidor de proteasas, incubándose toda la noche a 4° C antes de recoger el sobrenadante. La cantidad total de proteína en cada muestra se calculó con el espectrofotómetro NanoDrop™ One (ThermoFischer Scientific, Waltham, MA, USA), midiendo la absorbancia a 280 nm. Para la detección de citoquinas y mediadores inflamatorios se siguieron las instrucciones facilitadas en el kit Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-Plex Assay (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Las 27 citoquinas y mediadores inflamatorios analizados fueron la interleuquina (IL)-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8,, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, factor básico de crecimiento de fibroblastos (FGF), eotaxina (EO), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), interferón (IFN)- γ , quimiocina (IP)-10, proteína atrayente de monocitos (MCP)-1, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 α , factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)-bb, MIP-1 β , ligando de quimiocina 5 (RANTES), factor de necrosis tumoral (TNF)- α y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Análisis estadístico

Todos los datos se analizaron con el programa Stata® 17 (StataCorp LLC, Texas, USA). Las características de los participantes se describieron como medias y desviaciones estándar para variables continuas y como porcentajes para variables categóricas. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante los test t de Student o Chi-cuadrado, según fuera apropiado.

Para cada variable asociada con la presencia de lesiones coronarias en el análisis bivalente se estimó un modelo de regresión logística que incluyó a los FRCC: sexo, edad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad. Se evaluó la significación estadística de cada variable utilizando un test de razón de probabilidad basado en los modelos con y sin la variable (solo con los FRCC). Para las variables que resultaron estadísticamente significativas, se estimó el área bajo la curva (AUC) asociada con el modelo de regresión logística. Para estimar la capacidad predictiva de esas variables, se compararon las AUC utilizando el test Chi-cuadrado, tomando el AUC del modelo de regresión logística que solo incluía a los FRCC. Finalmente, se construyó un modelo predictivo de regresión logística que incluyó a los FRCC y a aquellas variables cuyos modelos de regresión logística mostraron un AUC mayor que el del modelo con solo los FRCC.

Autorización del Comité de Ética y Consentimiento Informado

Este estudio recibió la autorización del Comité Ético de Investigación Provincial de Málaga (1765-N-17), de acuerdo con los estándares establecidos bajo la Declaración

de Helsinki de 1964 y con la legislación nacional vigente. Todos los participantes leyeron y firmaron el Consentimiento Informado antes de someterse a los exámenes pertinentes.

RESULTADOS



Se reclutaron un total de 96 pacientes, que se distribuyeron en los dos grupos objeto de estudio. Así, 69 pacientes presentaron lesiones coronarias y 27 pacientes no presentaron lesiones coronarias. El total de los 192 ojos examinados se analizaron de manera individual. La Tabla 3 muestra la distribución de las frecuencias absolutas y relativas del total de ojos incluido en cada grupo de acuerdo con los FRCC estudiados.

Tabla 3: Características de los participantes de acuerdo con la presencia de lesiones coronarias.

	Todos	Sin lesiones coronarias	Con lesiones coronarias	p (Test Chi-cuadrado)
NÚMERO DE OJOS	192	54	138	
MUJERES (%)	54/192 (28)	32/54 (59)	22/138 (16)	<0,001
EDAD EN AÑOS (media ± SD)	58.69±9.49	57.33±10.67	59.22±8.93	0,22 [†]
DIABETES (%)	68/192 (35)	18/54 (33)	50/138 (36)	0,71
HIPERTENSIÓN (%)	84/192 (44)	20/54 (37)	64/138 (46)	0,24
HIPERCOLESTEROLEMIA (%)	70/192 (36)	24/54 (44)	46/138 (33)	0,15
TABAQUISMO (%)	78/192 (41)	12/54 (22)	66/138 (48)	0,001
OBESIDAD (%)	78/192 (41)	24/54 (44)	54/138 (39)	0,50

SD: Desviación estándar. [†] Test t de Student.

Las siguientes tablas muestran los resultados del estudio comparativo entre los dos grupos de pacientes de acuerdo con las variables oftalmológicas clínicas (Tabla 4) y laboratoriales (Tabla 5) evaluadas. Antes de este estudio, se excluyeron los datos de las citoquinas IL-2, IL-10, IL-12p70, IL-15, FGF y VEGF al no haberse detectado valores algunos de ninguna de ellas en el análisis laboratorial. Tras el estudio comparativo, las variables finalmente elegidas para construir los modelos predictivos fueron la LA, GC, IL-8, G-CSF, MCP-1, MIP-1 α y RANTES, que fueron las que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de ambos grupos.

Tabla 4: Estudio comparativo para las variables oftalmológicas clínicas estudiadas.

Variable	Sin lesiones coronarias	N	Con lesiones coronarias	n	p (Test t de Student)
MAVC	0,95 \pm 0,13	54	0,97 \pm 0,07	134	0,36
PIO	15,13 \pm 3,93	54	14,88 \pm 3,11	136	0,64
TS	16,24 \pm 10,28	54	15,20 \pm 9,87	138	0,52
GCCT	546,28 \pm 32,61	50	553,16 \pm 37,76	126	0,26
GCCP	543,08 \pm 32,95	52	549,79 \pm 36,54	130	0,25
LA	23,35\pm1,48	54	23,77\pm1,16	120	0,04
GMC	261,24 \pm 22,77	54	267,33 \pm 26,10	132	0,14
VCM	10,14 \pm 0,39	54	10,14 \pm 0,56	132	0,97
GMM	281,54 \pm 10,83	54	281,44 \pm 15,46	132	0,97
GCFNR	89,54 \pm 9,72	54	89,31 \pm 12,39	131	0,90
GCCG	81,20 \pm 8,44	54	79,73 \pm 10,84	133	0,37
GMCCG	76,63 \pm 12,19	54	74,14 \pm 17,36	133	0,34
GC	260,74\pm44,00	54	308,29\pm69,92	131	<0,001
ILM	20,68 \pm 4,29	41	20,70 \pm 5,40	52	0,99
RNFL-GCL	21,27 \pm 4,32	41	21,45 \pm 5,69	52	0,87

GCL-IPL	26,08±4,71	41	25,86±5,73	52	0,85
IPL-INL	32,64±5,73	41	30,98±5,52	52	0,16

Los datos se expresan como medias \pm desviación estándar. n: Número de ojos. MAVC: Mejor agudeza visual corregida. PIO: Presión intraocular. TS: Test de Schirmer. GCCT: Grosor corneal central por topografía. GCCP: Grosor corneal central por paquimetría. LA: Longitud axial. GMC: Grosor macular central. VCM: Volumen del cubo macular. GMM: Grosor macular medio. GCFNR: Grosor de capa de células nerviosas de la retina. GCCG: Grosor capa de células ganglionares. GMCCG: Grosor mínimo capa de células ganglionares. GC: Grosor coroideo. ILM: Densidad vascular central bajo la membrana limitante interna. RNFL-GCL: Densidad vascular central entre la capa de fibras nerviosas de la retina y la capa de células ganglionares. GCL-IPL: Densidad vascular central entre la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna. IPL-INL: Densidad vascular central entre la capa plexiforme interna y la capa nuclear interna.

Tabla 5: Estudio comparativo para las variables oftalmológicas laboratoriales estudiadas.

Variable	Sin lesiones coronarias	N	Con lesiones coronarias	n	p (Test t de Student)
IL-1β	0,38±0,19	39	0,45±0,81	92	0,60
IL-1RA	4723,71±2361,33	34	4539,61±2158,62	95	0,68
IL-4	0,37±0,21	44	0,35±0,16	102	0,45
IL-5	4,60±2,75	12	3,66±1,50	30	0,16
IL-6	2,54±3,34	43	2,29±4,00	102	0,73
IL-7	4,85±2,03	45	5,01±2,26	106	0,69
IL-8	112,42±141,78	45	66,68±87,25	107	0,02
IL-9	4,57±3,38	29	4,84±3,06	59	0,70
IL-13	0,43±0,25	25	0,40±0,21	75	0,60
IL-17	2,37±0,97	2	2,10±1,80	14	0,85
EO	0,62±0,23	45	0,58±0,22	107	0,24

G-CSF	44,38±53,10	25	20,98±29,01	59	0,01
GM-CSF	0,58±0,28	28	0,62±0,28	75	0,57
IFN-γ	65,86±23,69	45	58,62±24,41	107	0,09
IP-10	2062,35±1174,51	42	2338,23±1109,79	100	0,19
MCP-1	21,67±20,85	45	13,72±16,48	107	0,01
MIP-1α	0,74±1,51	45	0,39±0,61	106	0,05
PDGF-BB	19,49±11,51	18	21,16±11,49	35	0,62
MIP-1β	4,06±3,92	42	4,25±6,68	97	0,87
RANTES	22,36±15,69	45	33,85±27,22	107	0,009
TNF-α	13,26±11,69	13	13,38±11,38	25	0,98

Los datos se expresan como medias \pm desviación estándar. n: Número de ojos. IL: Interleuquina. EO: Eotaxina. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos. GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. IFN: Interferón. IP: Quimiocina. MCP: Proteína atrayente de monocitos. MIP: Proteína inflamatoria de macrófagos. PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas. RANTES: Ligando de quimiocina 5. TNF: Factor de necrosis tumoral.

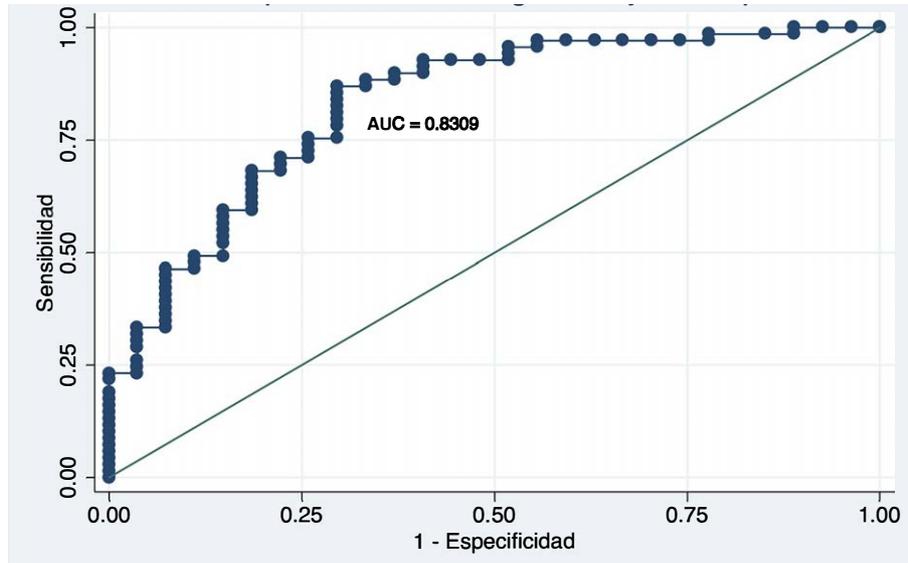
El estudio de regresión logística encontró una relación directa entre el GC y RANTES con la presencia de lesiones coronarias, así como una relación inversa entre la IL-8, G-CSF y MCP-1 con la presencia de estas lesiones. Por otro lado, las variables oftalmológicas que, de forma individual, mejoraban significativamente los resultados del AUC cuando se añadieron a los FRCC fueron el GC y el G-CSF. La Tabla 6 y las Figuras 8, 9 y 10 muestran los resultados de este análisis.

Tabla 6: Regresión logística y estudio comparativo entre el área bajo la curva (AUC) de los modelos predictivos con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCC) incluyendo o no a las variables oftalmológicas seleccionadas.

Variable	OR [†] (IC 95%)	AUC [§] (IC 95%)	AUC [¶] (IC 95%)
LA	1,13 (0,81-1,58)	0,83 (0,76-0,90)	0,83 (0,76-0,90)
GC	1,02[‡] (1,01-1,03)	0,89[□] (0,84-0,94)	0,83 (0,77-0,90)
IL-8	0,99[‡] (0,99-1,00)	0,86 (0,80-0,92)	0,84 (0,78-0,91)
G-CSF	0,97[‡] (0,95-0,99)	0,91[□] (0,84-0,97)	0,82 (0,72-0,92)
MCP-1	0,96[‡] (0,94-0,99)	0,87 (0,80-0,93)	0,84 (0,78-0,91)
MIP-1 α	0,99 (0,91-1,08)	0,87 (0,80-0,93)	0,85 (0,79-0,92)
RANTES	1,02[‡] (1,00-1,05)	0,87 (0,81-0,93)	0,84 (0,78-0,91)

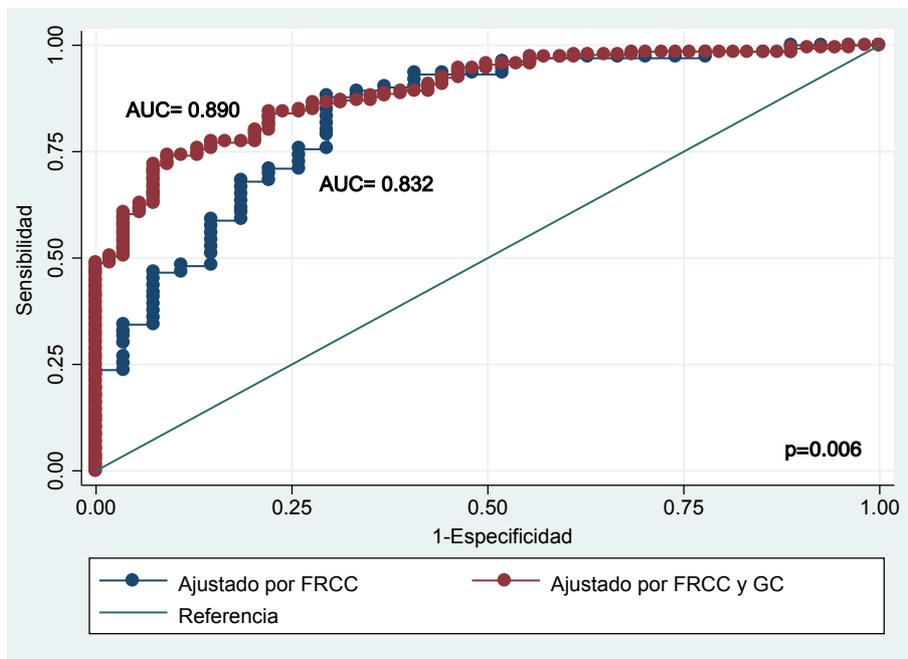
OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza. LA: Longitud axial. GC: Grosor coroideo. IL: Interleuquina. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos. MCP: Proteína atrayente de monocitos. MIP: Proteína inflamatoria de macrófagos. RANTES: Ligando de quimiocina 5. [†] Ajustado por variable y FRCC: sexo, edad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad. [‡] $p < 0.05$ (test de razón de probabilidad). [§] AUC del modelo ajustado por variable y FRCC. [¶] AUC del modelo ajustado solo por FRCC. [□] Significación estadística ($p < 0.05$) mayor que el AUC del modelo ajustado solo por FRCC.

Figura 8: Curva de característica operativa del receptor (ROC) para el modelo logístico ajustado por factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCC).



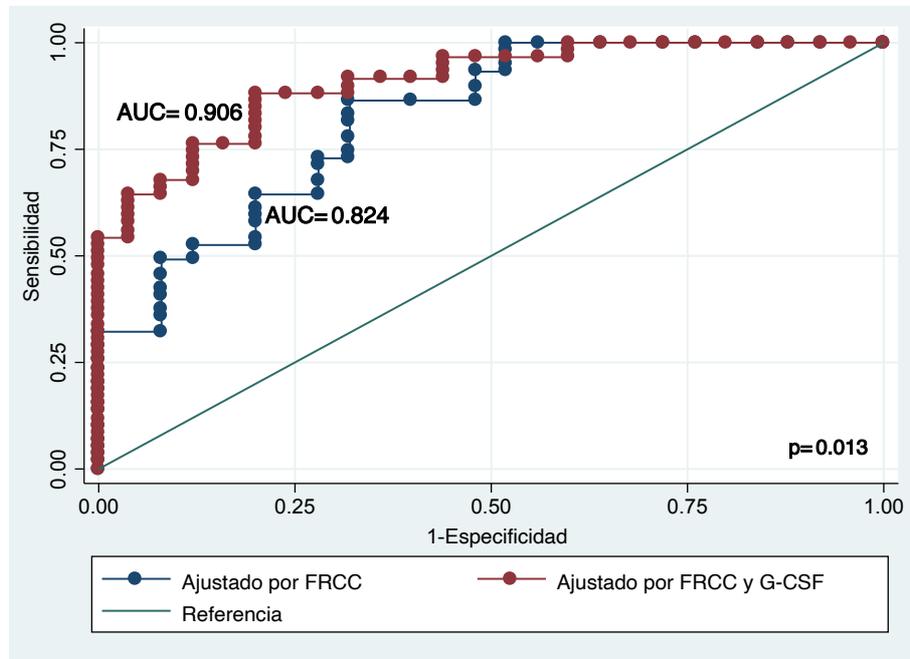
AUC: Área bajo la curva.

Figura 9: Comparación de las curvas de característica operativa del receptor (ROC) para los modelos logísticos ajustados por factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCC) y por FRCC junto al grosor coroideo (GC).



AUC: Área bajo la curva. FRCC: Factores de riesgo cardiovascular clásicos. GC: Grosor coroideo. Valor de p: Test Chi-cuadrado.

Figura 10: Comparación de las curvas de característica operativa del receptor (ROC) para los modelos logísticos ajustados por factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCC) y por FRCC junto al factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).



AUC: Área bajo la curva. FRCC: Factores de riesgo cardiovascular clásicos. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos. Valor de p: Test Chi-cuadrado.

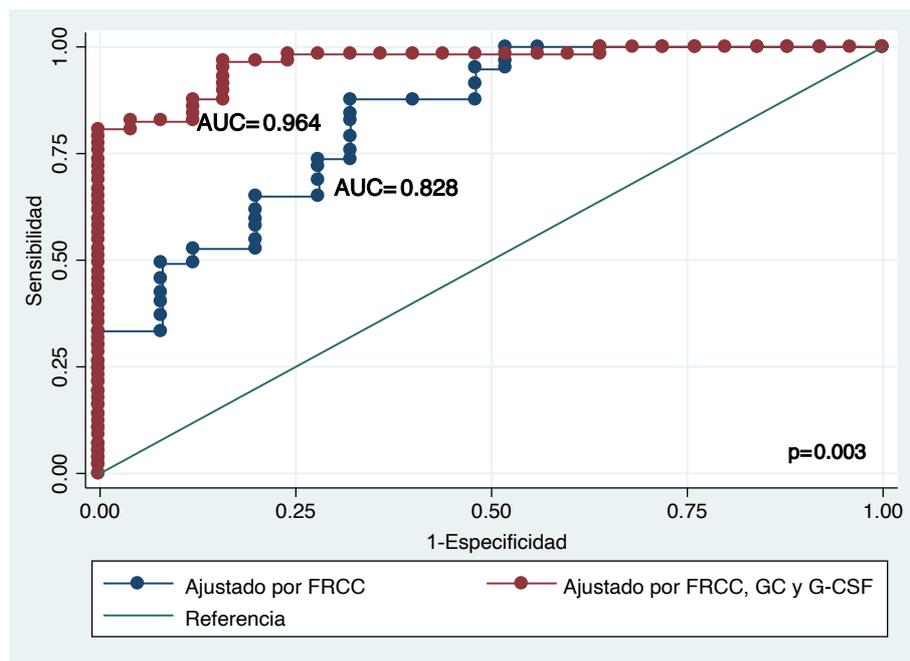
En el análisis multivariante que incluyó al GC y al G-CSF junto a los demás FRCC, el AUC obtenido fue de 0.964, lo que constituyó una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el valor de AUC que solo consideraba a los FRCC (Tabla 7, Fig. 11).

Tabla 7: Área bajo la curva (AUC) para los modelos predictivos con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCC) incluyendo o no a las variables oftalmológicas seleccionadas.

Variabes	AUC [†] (IC 95%)	AUC [‡] (IC 95%)	p (Test Chi-cuadrado)
CT + G-CSF	0,964 (0,928-0,999)	0,828 (0,729-0,927)	0,003

IC: Intervalo de confianza. GC: Grosor coroideo. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos. [†] AUC del modelo ajustado por GC, G-CSF y FRCC: sexo, edad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad. [‡] AUC del modelo ajustado solo por FRCC.

Figura 11: Comparación de las curvas de característica operativa del receptor (ROC) entre los modelos de regresión logística ajustados por factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCC) y por FRCC junto al grosor coroideo (GC) y al factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).



AUC: Área bajo la curva. FRCC: Factores de riesgo cardiovascular clásicos. GC: Grosor coroideo. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos. Valor de p: Test Chi-cuadrado.

La probabilidad para la existencia de lesiones coronarias de acuerdo con el mejor modelo obtenido en la muestra estudiada se pudo calcular utilizando la ecuación $\ln(\text{Odds de lesión}) = -18,56 + 0,032 \times \text{GC} - 0,067 \times \text{G-CSF} - 3,788 \times \text{sexo} + 0,1923 \times \text{edad} + 2,372 \times \text{diabetes} + 1,696 \times \text{hipertensión} - 2,425 \times \text{hipercolesterolemia} + 7,357 \times \text{tabaquismo} - 1,209 \times \text{obesidad}$. El análisis de la curva de característica operativa del receptor (ROC) mostró que una $p \geq 0,452$ podría predecir la existencia de lesiones coronarias con una sensibilidad del 96,49% y una especificidad del 84%, permitiendo una correcta clasificación del 92,68% de los pacientes (Tabla 8).

Tabla 8: Sensibilidades y especificidades para puntos de corte diferentes.

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Clasificación correcta (%)
$p \geq 0,443$	96,49	76	90,24
$p \geq 0,449$	96,49	80	91,46
$p \geq 0,452$	96,49	84	92,68
$p \geq 0,543$	94,74	84	91,46
$p \geq 0,585$	92,98	84	90,24



DISCUSIÓN



Los resultados de nuestro estudio sugieren que, para los pacientes estudiados, los valores de GC y de G-CSF en lágrima mejoran el AUC del modelo predictivo para la EC cuando se añaden a los FRCC de esta enfermedad. Estas variables presentan una relación directa e inversa, respectivamente, con la presencia de lesiones coronarias. Hasta el momento actual, este es el primer estudio conocido en el que el empleo de dos variables oftalmológicas, una clínica y otra laboratorial, facilita la detección de EC, siendo una ventaja añadida el hecho de que la obtención de estos valores es relativamente rápida, simple y no invasiva en la práctica clínica habitual.

La coroides es una densa red de vasos sanguíneos localizada entre la retina y la esclera, cuya función es la de aportar oxígeno y nutrientes a las capas externas de la retina y epitelio pigmentario, a la zona avascular subfoveal y al nervio óptico. En los últimos años, existen cada vez más evidencias que han demostrado que cambios en la microvasculatura coroidea podrían ser indicativos de la existencia de otras enfermedades sistémicas que afectan a los vasos sanguíneos (Tan *et al.*, 2016; Steiner *et al.*, 2019). Así,

la relación entre la coroides y las ECV representa un nuevo área con interés clínico y un potencial biomarcador o factor pronóstico para estas enfermedades (Yeung *et al.*, 2020). Aunque poco a poco crecen las evidencias que apoyan la teoría de que los cambios en el grosor coroideo podrían tener una utilidad pronóstica para las ECV, todavía existen algunas controversias en este sentido (Akay *et al.*, 2016). Estudios recientes han sugerido que existe una probable relación entre las ECV y la disminución en la densidad capilar y el flujo sanguíneo coroideo, así como con un adelgazamiento generalizado de la coroides (Ahmad *et al.*, 2017; Dogan *et al.*, 2017; Kanar y Kanar, 2018; Wang *et al.*, 2019; Kocamaz *et al.*, 2021). Estos trabajos contradicen los hallazgos de nuestro estudio, que indican que es el incremento en el grosor coroideo el que se asocia con la presencia de lesiones coronarias. Sin embargo, existen importantes aspectos de los citados estudios que podrían justificar esta disparidad. En primer lugar, además de que el número de pacientes estudiados fue ligeramente inferior al de nuestro trabajo, un criterio de inclusión para dos de los estudios fue la presencia del fenómeno de bajo flujo coronario (Dogan *et al.*, 2017; Kanar y Kanar, 2018), cuya definición excluye la presencia de enfermedad obstructiva evidente, imposibilitando así la comparación de los resultados obtenidos. En segundo lugar, otro de los estudios asoció la presencia de EC con una disminución de la densidad capilar y del flujo coroideo en general, sin hacer referencia expresa al grosor de la coroides (Wang *et al.*, 2019). Además, este estudio muestra, de manera inesperada, una densidad vascular más intensa en la retina externa en los pacientes con EC, sin determinar si esta densidad incrementada pudiera estar relacionada con el GC o no, asociación que aún resulta dudosa (Amorim Novais *et al.*, 2015). En tercer lugar, un estudio más parecido solamente compara las medias entre grupos, sin ajustar los resultados teniendo en cuenta a los FRCC, y con una media de duración de la EC de 23 meses (Kocamaz *et al.*, 2021). Finalmente, el trabajo más comparable al nuestro ha mostrado una disminución en el GC

en los pacientes con EC. Aunque el patrón espacial normal de la coroides se mantuvo, se utilizó un número de pacientes significativamente inferior, y el estudio se realizó con pacientes procedentes de centros de atención primaria y consultas ambulatorias (Ahmad *et al.*, 2017). Al igual que con el estudio anterior, factores como el posible efecto temporal después de haber pasado la fase aguda de la enfermedad así como las fluctuaciones diarias en el GC podrían haber tenido una influencia significativa en los resultados obtenidos. Nuestros pacientes, sin embargo, se evaluaron en los primeros diez días tras la aparición de los síntomas clínicos de la EC, y en la misma franja horaria. Por otro lado, se ha publicado que no existen diferencias significativas en el GC subfoveal entre controles y pacientes con EC de uno, dos o tres vasos afectados (Seo *et al.*, 2022). En cualquier caso, resulta prácticamente imposible establecer una relación aislada entre EC, GC y riesgo clínico, ya que, de forma individual, se han asociado un gran número de variaciones fisiológicas, estilo de vida, tratamientos farmacológicos y comorbilidades (hipertensión, dislipemia, diabetes u otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes) con el aumento o disminución del riesgo clínico (Singh *et al.*, 2020; Yeung *et al.*, 2020). Teniendo en cuenta esta circunstancia, y desde una perspectiva clínica, sería más práctico crear y validar modelos predictivos que integran todas estas condiciones, como lo que se ha realizado en nuestro trabajo.

El G-CSF es un factor de crecimiento hematopoyético producido por monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células del músculo liso vascular o células estromales de la médula ósea, que tiene la capacidad de regular la proliferación, diferenciación, supervivencia y crecimiento de las células progenitoras de los neutrófilos, contribuyendo a la conversión de las unidades formadoras de colonias de granulocitos en leucocitos polimorfonucleares, con su posterior liberación desde la médula ósea hacia el

torrente sanguíneo (Frampton *et al.*, 1995). Además, el G-CSF moviliza células madre desde la médula ósea hasta la sangre periférica, induciendo su diferenciación a cardiomiocitos o células endoteliales cuando entran en contacto con áreas dañadas del miocardio (D'Amario *et al.*, 2018). Así, en modelos experimentales de infarto agudo de miocardio, los animales tratados con G-CSF mostraron un incremento significativo en la supervivencia comparado con los que no lo recibieron (Orlic *et al.*, 2001), aunque otros estudios publicados han mostrado hallazgos contradictorios (Sato *et al.*, 2012). A pesar de las controversias existentes en la actualidad, el haber detectado que altos niveles plasmáticos de G-CSF endógeno podría predecir eventos cardiovasculares sin importar otros factores de riesgo establecidos (Katsaros *et al.*, 2015), o el empleo de G-CSF como un elemento movilizador de células madre para reparar el daño miocárdico, en el tratamiento del fallo cardiaco congestivo o como mediador en la aterosclerosis, son conceptos atractivos para investigaciones futuras. Estas investigaciones deberían centrarse particularmente en la búsqueda de aplicación práctica y en una aceptable relación entre el coste y el beneficio obtenido (D'Amario *et al.*, 2018; Pourtaji *et al.*, 2019; Singhal y Subramanian, 2019). Hasta el momento actual, esta es la primera vez en la que un estudio ha asociado los niveles de G-CSF en lágrima con la presencia de EC, mostrando que un incremento en sus niveles podría constituir un factor protector, mientras que niveles más bajos se han asociado con el posible comienzo de la aparición de lesiones coronarias. Estos datos concuerdan con los resultados de diferentes estudios publicados previamente en los que se concluye que el G-CSF puede jugar un papel importante en los procesos de regeneración cardiaca tras el daño isquémico, aunque se necesitan más investigaciones para determinar con mayor claridad qué mecanismos están implicados en estos procesos. Así, el diseño transversal de nuestro estudio impediría asumir una clara relación de causalidad a este respecto, teniendo en cuenta que, además,

los bajos niveles de G-CSF en lagrime observados en pacientes con EC podrían igualmente explicarse como consecuencia de una hipofunción de las células encargadas de su producción, como el músculo liso vascular, como consecuencia del daño miocárdico producido y constituyendo, pues, una consecuencia del efecto y no una falta de protección por parte de esta citoquina.

La prevención de las ECV requiere de la identificación de las personas que presentan un alto riesgo de padecerlas, con el objetivo de proponer intervenciones disponibles desde el punto de vista farmacológico, dietético o del estilo de vida encaminadas a disminuir su morbimortalidad. Las últimas décadas han visto el desarrollo de multitud de modelos predictivos para la población general, entre los que se encuentran el Framingham (Wilson *et al.*, 1998), SCORE (Conroy *et al.*, 2003), QRISK (Hippisley-Cox *et al.*, 2010), SCORE2 (Hageman *et al.*, 2021), SCORE2-OP (de Vries *et al.*, 2021) o, en nuestro país, el IberScore (Fernández-Labandera *et al.*, 2021). A pesar de ello, en la mayoría de los casos su utilización es controvertida debido a defectos metodológicos, presentaciones incompletas, falta de validez externa o heterogeneidad en las variables predictoras elegidas o en la definición de los eventos evaluados (Damen *et al.*, 2016). Por esta razón, en esta era de información excesiva, los futuros trabajos deberían centrarse en la validación externa y en la comparación de los modelos existentes, su combinación y adaptación para su aplicación en poblaciones locales y en su extensión mediante la adición de nuevos predictores (Dadu *et al.*, 2012; Damen *et al.*, 2016). Con este fin, nuestros resultados proponen para ello a dos nuevas variables oftalmológicas, el GC y el G-CSF en lágrima. Utilizadas en conjunción con los FRCC, ofrecen un modelo predictivo que permite la correcta clasificación de un gran número de pacientes basándose en la presencia o ausencia de lesiones coronarias. Además, y gracias a eso, sería posible

fomentar un manejo interdisciplinar de estos pacientes (Visseren *et al.*, 2021), ya que en las circunstancias actuales las personas con ECV no reciben un apropiado seguimiento oftalmológico (Yeung *et al.*, 2020), y el abordaje unidisciplinar podría no ser óptimo cuando las causas de las enfermedades son complejas y hay que tomar decisiones sobre la salud de forma urgente (Ciesielski *et al.*, 2017).

La principal fortaleza de nuestro estudio radica en el grado de precisión en la toma de medidas de las variables oftalmológicas empleadas. Entre sus limitaciones, destacan el haber empleado un grupo homogéneo de pacientes provenientes de un único hospital, el relativamente pequeño tamaño de la muestra, el hecho de que solo se han estudiado pacientes sintomáticos, el no haber empleado pacientes consecutivos debido a la negativa a participar de algunos candidatos o el alto porcentaje de pacientes fumadores en comparación con otras series. Además, el hecho de haber dicotomizado a los pacientes en base a la presencia o no de EC supone una limitación más al tratarse de una patología que sigue una distribución más continua. Por estas razones, se necesitarían futuros estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para verificar estos prometedores resultados y evaluar la validez de su aplicación en individuos asintomáticos.

CONCLUSIONES



-Se observó la existencia de una relación entre determinados hallazgos oftalmológicos clínicos y laboratoriales y la presencia de enfermedad coronaria.

-Existió una asociación entre la presencia de enfermedad coronaria y las variables sexo, tabaquismo, longitud axial, grosor coroideo, interleuquina-8, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína atrayente de monocitos-1, proteína inflamatoria de macrófagos-1 α y ligando de quimiocina 5, que podrían considerarse como marcadores de riesgo.

-La adición del grosor coroideo a los factores de riesgo cardiovascular clásicos mejoró significativamente el área bajo la curva al compararlo con el modelo que incluía solo a los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

-La adición del factor estimulante de colonias de granulocitos a los factores de riesgo cardiovascular clásicos mejoró significativamente el área bajo la curva al compararlo con el modelo que incluía solo a los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

-La adición del grosor coroiideo y el factor estimulante de colonias de granulocitos a los factores de riesgo cardiovascular clásicos mejoró significativamente el área bajo la curva al compararlo con el modelo que incluía solo a los factores de riesgo cardiovascular clásicos y con los modelos que incluían a los factores de riesgo cardiovascular clásicos junto a las variables oftalmológicas de forma individual.

AGRADECIMIENTOS



A José Manuel García Campos y a Rafael Luque Aranda, Jefes del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, por haber puesto a mi disposición todos los medios técnicos empleados en la realización de este trabajo.

A José Carlos Gómez Villamandos, el espejo en el que mirarme, por haberme encendido en su día la llama de la investigación y por demostrarme a diario que con constancia y trabajo se puede alcanzar todo lo que uno se proponga.

A Manuel Francisco Jiménez Navarro, director de esta Tesis, por ser el creador de la idea y el más absoluto culpable de que este trabajo haya llegado a su fin. Tu ejemplo de fe y de constancia nunca será suficientemente valorado ni agradecido. Has demostrado que la inteligencia de los pobres, como te gusta decir, puede competir, si se quiere, a un grandísimo primer nivel.

A Mario Gutiérrez Bedmar, por su dedicación casi enfermiza, su disponibilidad inmediata y su gusto por las cosas bien hechas. Has sido la voz de la conciencia que nos ha permitido alcanzar una calidad que, sin ti, nunca antes hubiéramos imaginado.

A mis padres, hermana, tíos, primos y abuelos, porque soy lo que os he visto hacer, porque cada uno a su manera enseñó el camino y facilitó los medios.

A mi familia política, por aceptarme y acogerme como uno más.

A Lourdes, por soportarme, por sustituirme, por permitirme, por mejorarme.

A Carmen. A Ángela. A ti. Mis luces. Mi motivación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Ahmad M, Kaszubski PA, Cobbs L, Reynolds H, Smith RT. Choroidal thickness in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2017;12:e0175691.

Ahmed R, Carver C, Foley JR, Fent GJ, Garg P, Ripley DP. Cardiovascular imaging techniques for the assessment of coronary artery disease. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022;83:1-11.

Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26:152-7.

Amorim M, Martins B, Caramelo F, Gonçalves C, Trindade G, Simao J, et al. Putative biomarkers in tears for diabetic retinopathy diagnosis. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 25;9:873483.

Amorim Novais E, Badaró E, Allemann N, Ávila Morales MS, Büchele Rodrigues

E, de Souza Lima R, et al. Correlation between choroidal thickness and ciliary artery blood flow velocity in normal subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46:920-4.

Anand SS, Yusuf S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease. *Lancet*.

2011;377:529-32.

Benítez-del-Castillo Sánchez J, Morillo-Rojas, MD, Galbis-Estrada C, Pinazo-

Duran MD. Determination of immune response and inflammation mediators in tears: changes in dry eye and glaucoma as compared to healthy controls. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92:210-7.

Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, Pfeiffer N, Grus FH. Proinflammatory cytokine

profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7725-30.

Byun MS, Park SW, Lee JH, Yi D, Jeon SY, Choi HJ, et al. Association of retinal

changes with Alzheimer disease neuroimaging biomarkers in cognitively normal individuals. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139:548-56.

Carreño E, Portero A, Herreras JM, García-Vázquez C, Whitcup SM, Stern ME, et

al. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:e405-e414.

Carroll WJ, Peck T, Jenkins TL, Karcioğlu ZA. Periocular, periorbital, and orbital pathology in liver disease. *Surv Ophthalmol.* 2017;62:134-49.

Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ.* 2010;340:c1693.

Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11:239-43.

Ciesielski TH, Aldrich MC, Marsit CJ, Hiatt RA, Williams SM. Transdisciplinary approaches enhance the production of translational knowledge. *Transl Res.* 2017;182:123-34.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.

D'Amario D, Leone AM, Borovac JA, Cannata F, Siracusano A, Niccoli G, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of cardiovascular diseases: an update with a critical appraisal. *Pharmacol Res.* 2018;127:67-76.

Dadu RT, Nambi V, Ballantyne CM. Developing and assessing cardiovascular biomarkers. *Transl Res.* 2012;159:265-76.

Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, Debray TP, Collins GS, Tzoulaki I, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*. 2016;353:i2416.

de Vries T, Cooney MT, Selmer RM, Hageman SHJ, Pennells LA, Wood A, et al. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42:2455-67.

DeVon HA, Burke LA, Vuckovic KM, Haugland T, Eckhardt AL, Patmon F, et al. Symptoms suggestive of acute coronary syndrome: when is sex important? *J Cardiovasc Nursing*. 2017;32:383-92.

Di Zazzo A, Micera A, De Piano M, Cortes M, Bonini S. Tears and ocular surface disorders: usefulness of biomarkers. *J Cell Physiol*. 2019;234:9982-93.

Dicker D, Nguyen G, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1684-735.

Dogan Z, Yesildag O, Ileri C, Sadic BO, Sunbul M. Evaluation of arterial stiffness and subfoveal choroid thickness in patients with slow coronary flow. *Eur Heart J*. 2017;38 Suppl 1.

Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg

EW, et al. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d5888.

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;CD001561.

Elsner LK, von Jeinsen B, Grün D, Wolter JS, Weferling M, Diouf K, et al.

Prognostic performance of the ESC SCORE and its German recalibrated versions in primary and secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:2166-9.

Fernández-Labandera C, Calvo-Bonacho E, Valdivieso P, Quevedo-Aguado L,

Martínez-Munoz P, Catalina-Romero C, et al. Prediction of fatal and non-fatal cardiovascular events in Young and middle-aged healthy workers: The IberScore model. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:177-86.

Frampton JE, Yarker YE, Goa KL. Lenograstim. A review of its pharmacological

properties and therapeutic efficacy in neutropenia and related clinical settings. *Drugs*. 1995;49:767-93.

Gaudieri V, Nappi C, Acampa W, Assante R, Zampella E, Magliulo M, et al.

Assessment of cardiovascular impairment in obese patients: limitations and

troubleshooting of available imaging tools. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017;36:247-53.

Gebker R, Schneeweis C. Stress testing in the obese. *JACC Cardiovasc Imag.* 2014;7:473-5.

Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ.* 1995;311:1356-9.

Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42:2439-54.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ.* 2010;341:c6624.

Ionescu IC, Corbu CG, Tanase C, Ionita G, Nicula C, Coviltir V, et al. Overexpression of tear inflammatory cytokines as additional finding in keratoconus patients and their first degree family members. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:4285268.

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.

Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T,

et al. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med.* 2009;48:242-6.

Jurgens CY, Lee CS, Aycock DM, Creber RM, Denfeld QE, DeVon HA, et al. State

of the science: the relevance of symptoms in cardiovascular disease and research: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146:e173-e184.

Kanar BG, Kanar HS. Relationship between angiographic coronary slow flow

phenomenon and subfoveal choroidal thickness: what is the effect of atorvastatin therapy? *Eur J Exp Biology.* 2018;8:9-14.

Katsaros KM, Speidl WS, Demyanets S, Kastl SP, Krychtiuk KA, Wonnerth A, et

al. G-CSF predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *PLOS One.* 2015;10:e0142532.

Kemeny-Beke A, Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int*

Ophthalmol. 2020;40:503-10.

Kennedy O, Su F, Pears R, Walmsley E, Roderick P. Evaluating the effectiveness of

the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019;9:e029420.

Kim AY, Moon JY, Jun RM, Kim HJ, Han KE. Ocular surface and tear cytokine changes after cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022 Jul 5;1-8.

Kocamaz M, Karadag O, Onder SE. Comparison of choroidal thicknesses in patients with coronary artery disease and patients at risk of coronary artery disease. *Int Ophthalmol.* 2021;41:2117-24.

Koilpillai P, Aggarwal NR, Mulvagh SL. State of the art in noninvasive imaging of ischemic heart disease and coronary microvascular dysfunction in women: indications, performance, and limitations. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:73.

Koopman MY, Reijnders JJW, Willemsen RTA, van Bruggen R, Doggen CJM, Kietselaer B, et al. Coronary calcium scoring as first-line test to detect and exclude coronary artery disease in patients presenting to the general practitioner with stable chest pain: protocol of the cluster-randomised CONCRETE trial. *BMJ Open.* 2022;12:e055123.

Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD009009.

Landsend ECS, Olafsson J, Lai X, Aass HCD, Utheim TP. Change in ocular surface staining during eyelid warming is related to tear cytokine levels. *J Ophthalmol.* 2022:5103231.

Lee DH, Han JY, Park JJ, Cheon JH, Kim M. Ophthalmologic manifestation of inflammatory bowel disease: a review. *Korean J Gastroenterol.* 2019;73:269-75.

Lewczuk N, Zdebik A, Boguslawska J, Turno-Krecicka A, Misiuk-Hojlo M. Ocular manifestations of pulmonary hypertension. *Surv Ophthalmol.* 2019;64:694-9.

Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:2256-65.

Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scand J Public Health.* 2015;43:102-10.

Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383:999-1008.

Mahmood T, Shapiro MD. Coronary artery calcium testing in low-intermediate risk symptomatic patients with suspected coronary artery disease: an effective gatekeeper to further testing? *PLoS One.* 2020;15:e0240539.

Marssaro Cortez R, Politi Okoshi M, Okoshi K. A review of the roles and limitations of noninvasive imaging methods for investigating cardiovascular disease in individuals with obesity. *Med Sci Monit.* 2022;28:e937362.

Martin-Gutierrez L, Wilson R, Castelino M, Jury EC, Ciurtin C. Multi-omic biomarkers for patient stratification in Sjogren's syndrome-a review of the literature. *Biomedicines.* 2022;10:1773.

Meah MN, Maurovich-Horvat P, Williams MC, Newby DE. Debates in cardiac CT: coronary CT angiography is the best test in asymptomatic patients. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2022;16:290-93.

Mehta S, Wells S, Grey C, Riddell T, Kerr A, Marshall R, et al. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:192-202.

Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, et al. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *J Thorac Imaging.* 2012;27:202-6.

O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, Coble D, Van Stavern GP. Association of preclinical Alzheimer disease with optical coherence tomographic angiography findings. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:1242-8.

Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, *et al.* Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:10344-9.

Otaki Y, Arsanjani R, Gransar H, Cheng VY, Dey D, Labounty T, *et al.* What have we learned from CONFIRM? Prognostic implications from a prospective multicenter international observational cohort study of consecutive patients undergoing coronary computed tomographic angiography. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:787-95.

Patel R, Barnard S, Thompson K, Lagord C, Clegg E, Worrall R, *et al.* Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020;10:e042963.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.

Pourtaji A, Jahani V, Moallem SMH, Karimani A, Mohammadpour AH.

Application of G-CSF in congestive heart failure treatment. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15:83-90.

Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1736-88.

Roy NS, Yu Y, Ying GS, Maguire MG, Asbell PA. Effect of omega-3 on HLA-DR expression by conjunctival cells and tear cytokine concentrations in the dry eye assessment and management study. *Eye Contact Lens.* 2022 Jun 30.

Sato D, Otani H, Fujita M, Shimazu T, Yoshioka K, Enoki C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor does not enhance recruitment of bone marrow-derived cells in rats with acute myocardial infarction. *Exp Clin Cardiol.* 2012;17:83-8.

Seo WW, Yoo HS, Kim YD, Park SP, Kim YK. Choroidal vascularity index of patients with coronary artery disease. *Sci Rep.* 2022;12:3036.

Shen Z, Ma J, Peng R, Hu B, Zhao Y, Liu S, et al. Biomarkers in ocular graft-versus-host disease: implications for the involvement of B cells. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul 29;S2666-6367(22)01512-3.

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:e47-53.

Singh RB, Saini C, Shergill S, Agarwal A. Window to the circulatory system: Ocular manifestations of cardiovascular diseases. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30:1207-19.

Singhal A, Subramanian M. Colony stimulating factors (CSFs): complex roles in atherosclerosis. *Cytokine.* 2019;122:154190.

Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Surv Ophthalmol.* 2019;64:757-69.

Tan KA, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng CY, Keane PA, et al. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol.* 2016;61:566-81.

Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:12-85.

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical

practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021;42:3227-337.

von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Funke S, Grus FH. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. *Exp Eye Res.* 2013;117:126-37.

Wang H, Wang R, Li Y, Zhou Z, Gao Y, Bo K, et al. Assessment of image quality of coronary computed tomography angiography in obese patients by comparing deep learning image reconstruction with adaptive statistical iterative reconstruction. *J Comput Assist Tomogr.* 2022;46:34-40.

Wang HH, Chen WY, Huang YH, Hsu SM, Tsao YP, Hsu YH, et al. Interleukin-20 is involved in dry eye disease and is a potential therapeutic target. *J Biomed Sci.* 2022;29:36.

Wang J, Jiang J, Zhang Y, Qian YW, Zhang JF, Wang ZL. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. *Biomed Opt Express.* 2019;10:1532-44.

Wey S, Amanullah S, Spaeth GL, Ustaoglu M, Rahmatnejad K, Katz LJ. Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of systemic disease? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:665-73.

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

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.

World Heart Federation: Champion Advocates Programme. The costs of CVD. <http://www.championadvocates.org/en/champion-advocates-programme/the-costs-of-CVD>.

Yeung SC, You Y, Howe KL, Yan P. Choroidal thickness in patients with cardiovascular disease: a review. *Surv Ophthalmol*. 2020;65:473-86.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.

Zarzuola JC, Reinoso R, Armentia A, Enríquez-de-Salamanca A, Corell A. Conjunctival intrapeithelial lymphocytes, lacrimal cytokines and ocular comensal microbiota: analysis of the three main players in allergic conjunctivitis. *Front Immunol*. 2022;13:911022.

Zhang C, Ding H, He M, Liu L, Liu L, Li G, *et al.* Comparison of early changes in ocular surface and inflammatory mediators between femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction. PLoS One. 2016;11:e0149503.

Zhang C, Ding H, He H, Jin H, Liu LP, Yang XW, *et al.* Comparison or early changes in ocular surface markers and tear inflammatory mediators after femtosecond lenticule extraction and FS-LASIK. Int J Ophthalmol. 2021;14:283-91.

ANEXOS



AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 24/05/2018 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Manuel Jiménez Navarro, referido a l Proyecto de Investigación: "Determinación de la utilidad predictiva de los hallazgos oftalmológicos observados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- | | |
|--|---|
| Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias) | D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado) |
| Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica) | Dra. M ^a Angeles Rosado Souvirón (UGC Farmacia) |
| Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología) | Dra. Leonor Ruíz Sicilia (UGC Salud Mental) |
| Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición) | Dra. M ^a Victoria de la Torre Prados (UGC UMI) |
| Dra. M ^a Angeles Gertrudis Diez (Médico Familia) | Dr. José M. Trigo Pérez (UGC Oncología) |
| Dr. Ricardo Guijarro Merino (UGC M. Interna) | Dra. M ^a Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito) |
| Dr. José L. Guerrero Orriach (UGC Anestesia y Reanimación) | |
| Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria) | |
| Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI) | |
| Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia) | |
| Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego) | |
| Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia) | |
| Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación) | |
| Dra. M ^a Mercedes Márquez Castilla (Médico Familia) | |
| Dr. Fermín Mayoral Cleries (UGC Salud Mental) | |
| Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio) | |
| Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología) | |
| Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría) | |

Se emite nuevo dictamen con cambio del título del proyecto

Lo que firmo en Málaga, a 25 de Mayo de 2018

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: UTILIDAD DE LOS HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS CLÍNICOS Y LABORATORIALES PARA LA MEJORA DE UN MODELO PREDICTIVO DE ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA.

Yo,

He leído la hoja de información 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 retirarme del estudio:

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

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En Málaga, a de de 20.....

Fdo.:
Participante

Fdo.:
Investigador responsable

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Título del estudio: UTILIDAD DE LOS HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS CLÍNICOS Y LABORATORIALES PARA LA MEJORA DE UN MODELO PREDICTIVO DE ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA.

Yo,
(nombre, apellidos y DNI), en calidad de
.....
(relación con el paciente y nombre del paciente),

He leído la hoja de información 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 su participación es voluntaria,
comprendo que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados o atención sanitaria.

En mi presencia se le ha facilitado a
(NOMBRE DEL PARTICIPANTE) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

En Málaga, a de de 20.....

Fdo.:
Representante

Fdo.:
Investigador responsable

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del estudio: UTILIDAD DE LOS HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS CLÍNICOS Y LABORATORIALES PARA LA MEJORA DE UN MODELO PREDICTIVO DE ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA.

Yo,,
de forma libre y consciente, he decidido retirar el consentimiento para mi participación en este estudio.

En Málaga, a de de 20.....

Fdo.:
Participante

Fdo.:
Investigador responsable

COLABORADORES

En el diseño, reclutamiento de pacientes, obtención y medición de variables, análisis de datos, realización del modelo predictivo y revisión de conclusiones de este estudio han colaborado las siguientes personas:

Doña Lourdes Fernández Romero: Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Don Josué Delgado: Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Área del Corazón y Patología Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares-CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Doña Erika Muñoz García: Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Área del Corazón y Patología Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares-CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Don Andrés Sánchez Pérez: Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Área del Corazón y Patología Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Don Mario Gutiérrez Bedmar: Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares-CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Departamento de Salud Pública y Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga.

Don Manuel Francisco Jiménez Navarro: Departamento de Medicina y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Área del Corazón y Patología Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares-CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Doña Carolina Lobo: Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación-SCAI, Universidad de Málaga, Málaga.

PUBLICACIÓN PRINCIPAL

Romero-Trejejo *et al.*
Cardiovascular Diabetology (2022) 21:103
<https://doi.org/10.1186/s12933-022-01538-0>

Cardiovascular Diabetology

RESEARCH

Open Access



Choroidal thickness and granulocyte colony-stimulating factor in tears improve the prediction model for coronary artery disease

José Lorenzo Romero-Trejejo^{1,2,3}, Lourdes Fernández-Romero³, Josué Delgado^{3,4,5}, Erika Muñoz-García^{3,4,5}, Andrés Sánchez-Pérez^{3,4}, Mora Murri^{3,6}, Mario Gutiérrez-Bedmar^{3,5,7*} and Manuel Francisco Jiménez-Navarro^{2,3,4,5*}

Abstract

Background: Coronary artery disease (CAD) detection in asymptomatic patients still remains controversial. The aim of our study was to evaluate the usefulness of ophthalmologic findings as predictors of the presence of CAD when added to cardiovascular classic risk factors (CRF) in patients with acute coronary cardiopathy suspicion.

Methods: After clinical stabilization, 96 patients with acute coronary cardiopathy suspicion were selected and divided in two groups: 69 patients with coronary lesions and 27 patients without coronary lesions. Their 192 eyes were subjected to a complete routine ophthalmologic examination. Samples of tear fluid were also collected to be used in the detection of cytokines and inflammatory mediators. Logistic regression models, receiver operating characteristic curves and their area under the curve (AUC) were analysed.

Results: Suggestive predictors were choroidal thickness (CT) (OR: 1.02, 95% CI 1.01–1.03) and tear granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (OR: 0.97, 95% CI 0.95–0.99). We obtained an AUC of 0.9646 (95% CI 0.928–0.999) when CT and tear G-CSF were added as independent variables to the logistic regression model with cardiovascular CRF: sex, age, diabetes, high blood pressure, hypercholesterolemia, smoking habit and obesity. This AUC was significantly higher ($p = 0.003$) than the prediction derived from the same logistic regression model without CT and tear G-CSF (AUC = 0.828, 95% CI 0.729–0.927).

Conclusions: CT and tear G-CSF improved the predictive model for CAD when added to cardiovascular CRF in our sample of symptomatic patients. Subsequent studies are needed for validation of these findings in asymptomatic patients.

Keywords: Coronary artery disease, Choroidal thickness, Granulocyte colony-stimulating factor, Cardiovascular prevention, ROC curves, Predictive model

Background

To date, there have been no in-depth studies into the relationship between ophthalmological findings and coronary artery disease (CAD), which may seem paradoxical considering the anatomical and physiopathological characteristics shared by both systems [1, 2]. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide, and accounted for almost 18 million deaths according to

*Correspondence: bedmar@uma.es; mjimeneznavarro@gmail.com

⁴ Department of Heart and Cardiovascular Pathology, Virgen de La Victoria University Hospital, Campus de Teatinos, s/n. 29010 Malaga, Spain

⁷ Department of Preventive Medicine and Public Health. School of Medicine, University of Malaga, Campus de Teatinos, s/n. 29010 Malaga, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

OTRAS ACTIVIDADES

95 Congreso Sociedad Española de Oftalmología

Madrid,
del 25 al 28 de septiembre de 2019



PRESIDENTE

Prof. Dr. D. José Manuel Benítez del
Castillo Sánchez

D. José Manuel Benítez del Castillo Sánchez, como Presidente del
Comité Organizador, certifica que:

VICEPRESIDENTE

Dr. D. Alfonso Arias Puente

Los Dres. **José Lorenzo ROMERO TREVEJO** (como autor),
Lourdes FERNÁNDEZ ROMERO (como 1ª coautora),
Erika MUÑOZ GARCÍA (como 2ª coautora),
Andrés SÁNCHEZ PÉREZ (como 3º coautor),
Manuel Francisco JIMÉNEZ NAVARRO (como 4º coautor)

SECRETARIO GENERAL

Prof. Dr. D. Julián García Feijoo

VOCALES

Dr. D. Félix Armadá Maresca

Dr. D. Carlos Cortés Valdés

Dr. D. José Luis Encinas Martín

Dr. D. Agustín Fonseca Sandomingo

Prof. Dr. D. Julián García Sánchez

Dr. D. José Antonio Gegúndez Fernández

Prof. Dr. D. Francisco Muñoz Negrete

Prof. Dr. D. Juan Murube del Castillo

Dr. D. José Luis Urcelay Segura

Han presentado en el 95 Congreso de la Sociedad Española de
Oftalmología, celebrado en Madrid, del 25 al 28 de septiembre de
2019, la Comunicación de Investigación:

UTILIDAD DE LOS HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO PREDICTORES DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Y para que conste donde proceda firma el presente certificado en
Madrid, a veintiocho de septiembre de dos mil diecinueve.

Prof. José Manuel Benítez del Castillo Sánchez
Presidente del Comité Organizador

INV10

UTILIDAD DE LOS HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO PREDICTORES DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

José Lorenzo ROMERO TREVEJO, Lourdes FERNÁNDEZ ROMERO, Erika MUÑOZ GARCÍA, Andrés SÁNCHEZ PÉREZ, Manuel Francisco JIMÉNEZ NAVARRO

Propósito: El objetivo de este trabajo fue el de servir como generador de hipótesis con respecto a la utilidad predictiva de los hallazgos oftalmológicos observados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en cuanto a la aparición y extensión de la enfermedad isquémica coronaria.

Método: Tras evaluar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión establecidos y firmar el consentimiento informado, los pacientes procedentes de la Unidad de Hemodinámica de nuestro hospital se sometieron a un examen oftalmológico completo en el que se les realizaron las siguientes exploraciones: mejor agudeza visual corregida, test de Schirmer, topografía corneal, presión intraocular, paquimetría corneal, biometría ocular, tomografía de coherencia óptica y OCT-angiografía.

Resultados: Se reclutaron 100 pacientes, que se distribuyeron en seis diferentes grupos de estudio: no diabéticos sin lesiones coronarias, no diabéticos con lesión monovaso, no diabéticos con lesiones multivaso, diabéticos sin lesiones coronarias, diabéticos con lesión monovaso y diabéticos con lesiones multivaso. Los grupos se ajustaron por sexo, edad y factores de confusión. Los resultados se expresaron como medias \pm desviaciones estándar de las mejores agudezas visuales corregidas, milímetros en el test de Schirmer, grosor corneal central por topografía, presión intraocular, grosor corneal central por paquimetría, longitudes axiales, grosos maculares, grosos de capa de fibras nerviosas de la retina, grosos de capa de células ganglionares, grosos coroideos y densidades vasculares. Todos los datos se analizaron estadísticamente mediante el programa informático IBM SPSS®.

Conclusiones: Los resultados del trabajo han permitido establecer los tipos de hallazgos oftalmológicos que podrían resultar predictores en cuanto a la aparición y la extensión de la enfermedad isquémica coronaria en pacientes diabéticos en los que no han aparecido todavía lesiones compatibles con retinopatía diabética.

Comunicaciones de Investigación

Miércoles, 25

11:19 h. INV9 Análisis del espesor macular tras cirugía de extracción de membrana epimacular

Dres.: Cristina del PRADO SÁNCHEZ, Josefina BAÑUELOS BAÑUELOS, Martim AZEVEDO GONZÁLEZ-OLIVA, Mercedes LEAL GONZÁLEZ, Juan FERREIRO LÓPEZ, Filipa PESSANHA, Virtudes de la PUENTE AZPITARTE, José C. MARTÍN RODRIGO

11:27 h. INV10 Utilidad de los hallazgos oftalmológicos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como predictores de la enfermedad coronaria

Dres.: José L. ROMERO TREVEJO, Lourdes FERNÁNDEZ ROMERO, Erika MUÑOZ GARCÍA, Andrés SÁNCHEZ PÉREZ, Manuel F. JIMÉNEZ NAVARRO

11:35 h. INV11 Bromfenaco con liposomas intravítreo. Estudio de toxicidad en modelo animal

Dres.: Idaira SÁNCHEZ SANTOS, Gustavo ADOLFO GARCÍA, Mónica ANAYATZIN ALBA, Vanessa TIRADO-GONZÁLEZ, Elsa HERNÁNDEZ PIÑAMORA, Abelardo RODRÍGUEZ REYES, Virgilio MORALES-CANTÓN, Hugo QUIROZ-MERCADO

11:43 h. INV12 Comparación del cálculo automático de densidad del plexo vascular superficial entre dos dispositivos de Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA): Triton DRI y Cirrus HD OCT – 5000

Dres.: Camila VALENCIA PÉREZ, Marta CERDÁ IBÁÑEZ, Amparo GARGALLO BENEDICTO, Laura MANFREDA DOMÍNGUEZ, Antonio DUCH SAMPER

11:51-12:00 h. DISCUSIÓN

LII Sociedad
Andaluza de
CONGRESO Oftalmología
23, 24 y 25 de Enero, 2020
Málaga



Certificado de Comunicación Póster

Autores

JOSE LORENZO ROMERO TREVEJO, JUAN MARIN NIETO, LOURDES FERNANDEZ ROMERO, ERIKA MUÑOZ GARCIA, ANDRES SANCHEZ PEREZ, MANUEL FRANCISCO JIMENEZ NAVARRO

Han presentado la comunicación tipo póster titulada:

HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS PREDICTORES DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA EN PACIENTES CON DM-2 ASINTOMÁTICOS

En el LII Congreso Nacional de la Sociedad Andaluza de Oftalmología, celebrado en el hotel Ilunion Málaga, los días 23, 24 y 25 de Enero de 2020



Dr. Ignacio Montero de Espinosa Escoriaza
Presidente Sociedad Andaluza de Oftalmología



Dr. Jesús Hernández-Barahona Palma
Vocal Coordinador Científico



Comité Organizador

Presidente:

Prof. Dr. Antonio Piñero Bustamante

El Prof. Dr. D. Antonio Piñero Bustamante, como Presidente del Comité Organizador y el Prof. Dr. D. Julián García Feijoo como Secretario General del Comité Organizador, certifican que:

Vicepresidente:

Prof. Dr. José Manuel Benítez del Castillo Sánchez

Los Dres. **José Lorenzo ROMERO TREVEJO** (como autor)
y **Lourdes FERNÁNDEZ ROMERO** (como coautora)

Secretario General:

Prof. Dr. Julián García Feijoo

Han presentado en el **97 Congreso SEO II VIRTUAL**, celebrado en Madrid, del 29 de Septiembre al 2 de Octubre de 2021, la Comunicación en Panel Científico:

Vocales:

Dr. José Antonio Gegúndez Fernández

Prof. Dr. Francisco J. Muñoz Negrete

Dra. Marta Suárez de Figueroa Díez

Dr. Estanislao Gutiérrez Sánchez

Dr. Juan Carlos Giménez Condón

Dr. Luis Salvá Ladaria

Dra. María Cristina Mantolán Sarmiento

Dr. Luis de Valentín-Gamazo y Alcalá

Dra. María Antonia Saornil Álvarez

Dra. María Rojo Arnao

Dr. Jeroni Nadal Reus

Dr. Juan Medín Catoira

Dra. Belén Torres Ledesma

Dr. Francisco González García

Dr. José Javier García Medina

Dr. Daniel Aliseda Pérez de Madrid

Dr. Carlos López Gutiérrez

Dr. Pedro Pablo Rodríguez Calvo

Dra. Albina Olloqui González

Dr. José Isidro Belda Sanchís

EL GROSOR COROIDEO Y EL G-CSF EN LÁGRIMA MEJORAN EL MODELO PREDICTIVO PARA LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA

Y para que conste donde proceda firman el presente certificado en Madrid a dos de Octubre de dos mil veintiuno.

Prof. Dr. D. Antonio Piñero Bustamante
Presidente del Comité Organizador

Prof. Dr. D. Julián García Feijoo
Secretario General del Comité Organizador



COMUNICACIONES EN PANEL - CIENTÍFICOS

PC156 EL GROSOR COROIDEO Y EL G-CSF EN LÁGRIMA MEJORAN EL MODELO PREDICTIVO PARA LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA

José Lorenzo ROMERO TREVEJO, Lourdes FERNÁNDEZ ROMERO, Andrés SÁNCHEZ PÉREZ, Erika MUÑOZ GARCÍA, Mario GUTIÉRREZ BEDMAR, Manuel Francisco JIMÉNEZ NAVARRO

Propósito: Construir un modelo en el que los hallazgos oftalmológicos puedan ayudar a los factores de riesgo cardiovasculares clásicos en la predicción de la enfermedad isquémica coronaria en la práctica clínica habitual.

Método: Se utilizaron 96 pacientes con sintomatología clínica cardiológica típica, que se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de enfermedad isquémica coronaria confirmada mediante coronariografía o TAC de arterias coronarias. Tras obtener los datos referentes a sexo, edad, diabetes, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y obesidad, los pacientes se evaluaron desde el punto de vista oftalmológico, tanto a nivel clínico, con las técnicas habituales, como a nivel laboratorial, mediante la detección de citoquinas en lágrima. Los datos de las variables obtenidas en los 192 ojos se analizaron estadísticamente en búsqueda de diferencias entre ambos grupos. Las variables en las que se obtuvieron diferencias significativas se utilizaron para la construcción de curvas ROC, tanto de forma individual como en combinación entre ellas y con los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Resultados: De todas las combinaciones estudiadas, el mejor modelo predictivo tras el análisis de las curvas ROC se obtuvo al añadir los valores de grosor coroideo y G-CSF en lágrima a los factores de riesgo cardiovascular clásicos edad, sexo, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo y obesidad. El mejor punto de corte para la probabilidad de existencia de lesiones coronarias aportó una sensibilidad superior al 95% y una especificidad del 84%, permitiendo una clasificación correcta del 92% de los pacientes.

Conclusiones: El grosor coroideo y el G-CSF en lágrima mejoran el modelo predictivo para la enfermedad isquémica coronaria cuando se combinan con los factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes evaluados. Se necesitan futuros estudios de tipo prospectivo y con mayor número de pacientes que confirmen estos datos.



97 CONGRESO de la
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA