

Universidad de Salamanca

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



**Relación del índice arteriovenoso de la
retina con las lesiones orgánicas
subclínicas en pacientes hipertensos y
diabéticos**

Tesis Doctoral

Javier Parra Sánchez

2012

Directores

Dr. D. Manuel Ángel Gómez Marcos

Profesor Asociado del Departamento de Medicina.

Universidad de Salamanca.

Médico de Atención Primaria del Centro de Salud Garrido Sur. Salamanca

Dr. D. Luis García Ortiz

Profesor Asociado del Departamento de Psiquiatría, Psicología, Medicina

Legal e Historia de la Medicina.

Universidad de Salamanca.

Médico de Atención Primaria del Centro de Salud La Alamedilla.

Salamanca.

D. **Manuel Ángel Gómez Marcos**, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca

D. **Luis García Ortiz**, Profesor Asociado del Departamento de Psiquiatría, Psicología, Medicina Legal e Historia de la Medicina de la Universidad de Salamanca

Certifican:

Que el trabajo titulado: ***“Relación del índice arteriovenoso de la retina con las lesiones orgánicas subclínicas en pacientes hipertensos y diabéticos”***, realizado bajo su dirección por D. Javier Parra Sánchez, reúne las condiciones de calidad y originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina

Para que así conste, y a efectos oportunos, firman el presente certificado en Salamanca, a cuatro de abril del año dos mil doce.

Fdo.: Manuel Ángel Gómez Marcos.

Fdo.: Luis García Ortiz.

Dedicatoria.

A Ana, Javier y Marcos.

A mi familia.

A mis maestros.

Dedicatoria.

Agradecimientos:

A Manuel Ángel Gómez Marcos y a Luis García Ortiz, por su motivación, confianza y apoyo, y por su inestimable ayuda *a capite ad calcem*.

A todos los profesionales de la Unidad de Investigación de La Alamedilla, especialmente a los miembros del grupo Vaso Risk: Cristina Agudo Conde, Ángela de Cabo Laso, Carmen Castaño Sánchez, Ángel García García, Luis Javier González Elena, Emilio Ramos Delgado, José Ignacio Recio Rodríguez, Carmela Rodríguez Martín, Emiliano Rodríguez Sánchez y Benigna Sánchez Salgado, por su ayuda en la obtención y registro de los datos. A Carmen Patino Alonso, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

A la compañía *FLAG Solutions* S.L. por su contribución en el desarrollo técnico del *software AVlx Calculator*.

A la Junta de Castilla y León (GRS 498/A/10), el Instituto de Salud Carlos III (RETICS RD06/0018 y RedIAPP) y la Fundación Infosalud por su apoyo con la concesión de fondos para esta investigación.

A todos los profesionales de los Equipos de Atención Primaria de La Alamedilla y Garrido Sur que han colaborado en este proyecto.

A los ciudadanos de los Centros de Salud de La Alamedilla y Garrido Sur, que han participado desinteresadamente en este estudio.

Agradecimientos.

ÍNDICE

Índice.

INTRODUCCIÓN	1
1. La importancia de las enfermedades cardiovasculares	4
2. Hipertensión, ritmo circadiano y riesgo cardiovascular	9
3. Diabetes y riesgo cardiovascular	22
4. Las lesiones orgánicas subclínicas	28
5. Retinopatía hipertensiva y retinopatía diabética	30
5.1. Anatomía, histología y fisiología básicas de la circulación de la retina	30
5.2. Las alteraciones vasculares de la retina como consecuencia de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus	31
5.3. Las alteraciones vasculares de la retina como factores de riesgo de desarrollo de hipertensión arterial y diabetes mellitus	33
5.4. Signos clínicos y clasificación de la retinopatía hipertensiva y de la retinopatía diabética.....	35
5.5. Prevalencias de las retinopatías hipertensiva y diabética.....	37
5.6. El índice arteriovenoso de la retina	39
5.7. Técnicas para la evaluación del fondo de ojo en hipertensos y diabéticos	41
6. Retinopatía y riesgo cardiovascular	46
6.1. La retinopatía en el proceso de deterioro cardiovascular	46
6.2. Asociación de la retinopatía con los factores de riesgo cardiovascular.....	53
6.3. Asociación de la retinopatía con las lesiones orgánicas subclínicas	55
6.3.1. Asociación de la retinopatía con las lesiones vasculares subclínicas	55
6.3.1.1. Grosor íntima-media carotídeo alterado y presencia de placas carotídeas	55

Índice.

6.3.1.2. Velocidad de onda de pulso alterada.....	57
6.3.1.3. Índice tobillo- brazo alterado	57
6.3.2. Asociación de la retinopatía con la lesión cardíaca subclínica: Hipertrofia ventricular izquierda.....	57
6.3.3. Asociación de la retinopatía con la lesión renal subclínica: índice albúmina creatinina, filtrado glomerular	58
6.4. Asociaciones de la retinopatía con las enfermedades cardiovasculares.....	59
6.4.1. Asociación de la retinopatía con la enfermedad vascular cerebral.....	59
6.4.2. Asociación de la retinopatía con la cardiopatía isquémica.....	61
6.4.3. Asociación de la retinopatía con la insuficiencia cardíaca congestiva	63
6.4.4. Asociación de la retinopatía con la enfermedad renal.....	64
OBJETIVOS	65
METODOLOGÍA.....	69
1. Diseño.....	71
2. Ámbito de estudio	71
3. Sujetos de estudio.....	71
3.1. Generalidades	71
3.2. Criterios de inclusión de sujetos	72
3.3. Criterios de exclusión de sujetos	72
3.4. Grupos de estudio	72
3.5. Tamaño de la muestra.....	73

4. Fuentes de información, variables, técnicas y criterios de evaluación	74
4.1. Fuentes de información	74
4.2. Variables, técnicas y criterios de evaluación	74
4.2.1. Presión arterial	74
4.2.1.1. Medida de la presión arterial clínica (PAC)	74
4.2.1.2. Automedida de la presión arterial (AMPA)	75
4.2.1.3. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)	75
4.2.1.4. Monitorización ambulatoria de la frecuencia cardiaca	76
4.2.1.5. Patrón circadiano de la presión arterial	76
4.2.2. Otros factores de riesgo cardiovascular	77
4.2.3. Alteraciones vasculares de la retina	78
4.2.4. Lesiones orgánicas subclínicas	82
4.2.4.1. Lesión vascular subclínica	82
4.2.4.1.1. Grosor íntima-media carotídeo	82
4.2.4.1.2. Velocidad de onda de pulso	84
4.2.4.1.3. Índice tobillo-brazo	85
4.2.4.2. Lesión cardiaca subclínica	86
4.2.4.3. Alteración renal subclínica	86
4.2.5. Riesgo cardiovascular	87
5. Análisis estadístico	89
6. Aspectos éticos y legales	90
7. Fases de estudio y cronología	91

Índice.

RESULTADOS	93
1. Descripción general de la muestra	95
2. Alteraciones vasculares de la retina	106
3. Fiabilidad y validez del <i>software Avindex Calculator</i> para la determinación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina	109
4. Relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con la presión arterial y su ritmo circadiano	114
5. Relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con las lesiones orgánicas subclínicas	119
6. Relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con el riesgo cardiovascular	130
DISCUSIÓN	139
1. Objetivo 1: Analizar las lesiones vasculares de la retina en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos	141
1.1. Frecuencia de las lesiones vasculares de la retina. Comparación con los principales estudios	141
1.2. Diámetros arteriales y venosos. Índice arteriovenoso.....	145

2. Objetivo 2: Valorar la fiabilidad y validez del <i>software AVIndex Calculator</i> para la determinación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos	149
3. Objetivo 3: Analizar la relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con la presión arterial y su ritmo circadiano, en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos	152
4. Objetivo 4: Analizar la relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con las lesiones orgánicas subclínicas, en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos	158
4.1. Lesiones orgánicas subclínicas vasculares.....	158
4.1.1. Grosor íntima-media carotídeo	158
4.1.2. Velocidad de onda de pulso	160
4.1.3. Índice tobillo-brazo	160
4.2. Lesión orgánica subclínica cardíaca: hipertrofia ventricular izquierda	161
4.3. Lesión renal subclínica	162
5. Objetivo 5: Analizar la relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos	163
LIMITACIONES.....	169
1. Respecto al diseño del estudio	171
2. Respecto a los sistemas de registro y recogida de información	171

Índice.

CONCLUSIONES.....173

BIBLIOGRAFÍA.....177

ANEXOS.

Anexo I. Abreviaturas y acrónimos.

Anexo II. Hoja de recogida de datos.

Anexo III. Publicaciones y comunicaciones derivadas de la investigación.

INTRODUCCIÓN

Introducción.

La microcirculación de la retina es la única que puede estudiarse en humanos de manera no invasiva. Su similitud embriológica, anatómica y fisiológica con la microcirculación cerebral y coronaria confiere un gran valor a la información obtenida por oftalmoscopia, al ser teóricamente extrapolable a otros territorios vasculares.

En los últimos años los avances en la fotografía digital y en las técnicas de procesamiento de imágenes están permitiendo detectar cambios sutiles y objetivables en los diámetros de los vasos de la retina. Esto está posibilitando realizar estudios para evaluar si los cambios vasculares de la retina se asocian con la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. Además se está investigando su relación con las lesiones orgánicas subclínicas vasculares, cardíacas y renales, así como con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Este trabajo pretende desarrollar un método fiable y eficiente para valorar las alteraciones de los diámetros vasculares de la retina, que permita estudiar su relación con la presión arterial y la diabetes, e indagar en su relación con las lesiones orgánicas subclínicas y, en definitiva, con el riesgo cardiovascular.

1.- La importancia de las enfermedades cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de un tercio de la mortalidad en los países desarrollados, lo que les confiere una gran relevancia sanitaria y socioeconómica ¹. Además, son un problema emergente en los países en desarrollo, donde se suman a los prevalentes déficits nutricionales, a las enfermedades infecciosas y a las complicaciones obstétricas causando una importante morbimortalidad.

Las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (SEH/SEC), en la guía del 2007 para el manejo de la hipertensión arterial ¹, consideran las siguientes enfermedades cardiovasculares (*Tabla 1*).

Tabla 1.- Enfermedad cardiovascular o nefropatía, según SEH/SEC 2007 ¹.

Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio.

Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardiaca.

Arteriopatía periférica.

Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila.

Nefropatía: nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina sérica: varón > 133, mujer > 124 mmol/l), proteinuria > 300 mg/24 h.

En España las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la primera causa de muerte. Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística fueron responsables en el año 2009 de casi el 32 % de todas las defunciones ² (*Figura 1*).

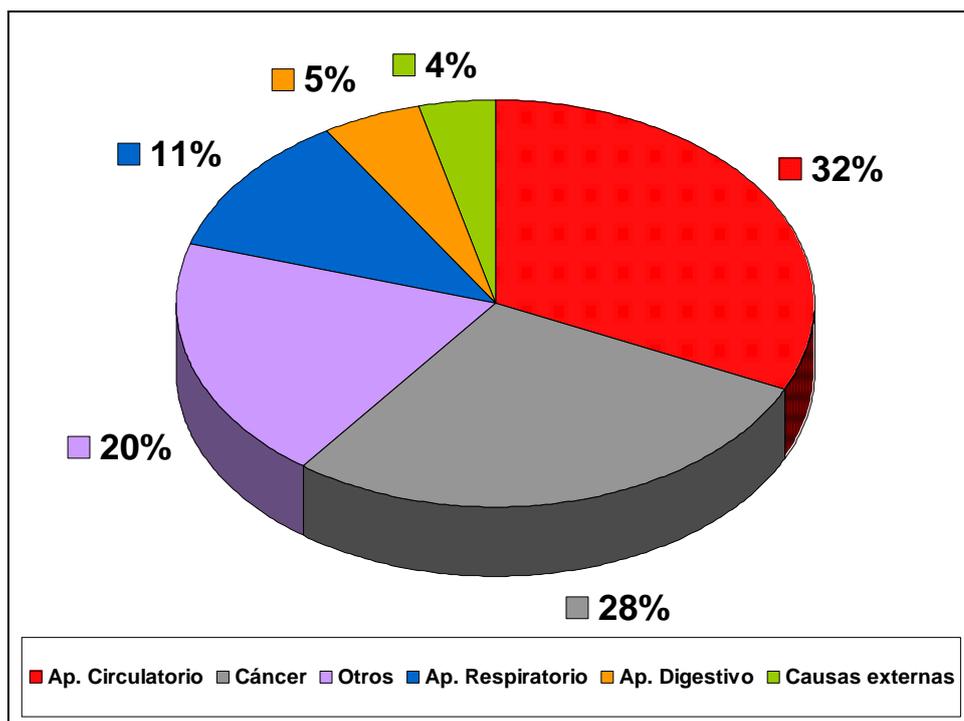


Figura 1.- Causas de mortalidad en España en el año 2009 ².

Los trabajos de Villar y Banegas *et al.* ^{3, 4} sobre la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España aportan numerosos datos sobre su importancia. Las principales enfermedades del sistema circulatorio, por su morbimortalidad asociada, son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, causantes de casi el 60 % de toda la mortalidad cardiovascular. En todas las comunidades autónomas españolas la mortalidad ajustada por edad de las enfermedades del sistema circulatorio es mayor en los varones que en las mujeres. La cardiopatía isquémica es desde 1996 la enfermedad cardiovascular que ocasiona un mayor número de muertes.

Dentro de las patologías englobadas en la cardiopatía isquémica, el infarto agudo de miocardio es la causa más frecuente de mortalidad, sumando un 61 % de la misma (62 % en los varones y 58 % en las mujeres).

La enfermedad cerebrovascular representa casi el 30 % de toda la mortalidad cardiovascular, con un porcentaje mayor en las mujeres (un 29 %) que en los varones (un 25 %). Además, la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular constituyen, tras la demencia y la depresión, la tercera y cuarta causas, respectivamente, de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad ⁴.

La insuficiencia cardiaca ocasiona el 15 % de la mortalidad cardiovascular total (12 % en varones y 19 % en mujeres), pero debido a que suele ser la consecuencia final común de muchas enfermedades cardiacas, su importancia podría estar subestimada.

En España, el riesgo de morir por las enfermedades del aparato circulatorio está disminuyendo desde mediados de la década de 1970, sobre todo debido al descenso de la mortalidad cerebrovascular. Sin embargo, y debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, el número de muertes por coronariopatía ha aumentado ⁵, por lo que el impacto demográfico, sanitario y social de estas enfermedades aumentará a lo largo de las próximas décadas.

El proyecto "Monitorización de las tendencias y determinantes en las enfermedades cardiovasculares" (MONICA) ⁶ y el estudio "Investigación, búsqueda específica y registro de isquemia coronaria aguda" (IBÉRICA) ⁷ ofrecen datos poblacionales de la incidencia de la cardiopatía isquémica en España, más bajos que en otros países occidentales. El proyecto MONICA, un estudio multicéntrico internacional de la Organización Mundial de la Salud, sigue la tendencia de la morbimortalidad cardiovascular y sus factores de riesgo; en él participan 41 centros colaboradores situados en 27 países, entre ellos España a través del centro MONICA-Cataluña. Para el periodo 1985-1997

la incidencia acumulada anual, ajustada por edad, de infarto de miocardio en varones de 35 a 74 años de edad fue de 209 por 100 000 (cifras muy inferiores a la media de todo el proyecto MONICA). El estudio IBERICA iniciado en el año 1997, es un registro poblacional de episodios de infarto agudo de miocardio en los habitantes de 25 a 74 años de edad en distintas áreas de siete Comunidades Autónomas. Para el periodo 1997-1998 obtuvo una incidencia acumulada anual, ajustada por edad, de infarto de miocardio en varones de 207 por 100 000, y de 45 por 100 000 en las mujeres. En el año 2005 se produjeron en España 72 950 casos de infartos agudos de miocardio, de los que un 60 % ingresó en hospitales (el 40 % restante habría fallecido antes de llegar al hospital) ⁸. El estudio "Prevalencia de angina en España" ⁹ ha estimado la prevalencia en población de 45 a 74 años de edad en un 7,5 %, observando diferencias significativas entre unas Comunidades Autónomas y otras. La extrapolación nacional de estos datos indicaría que hay algo más de un millón de pacientes con angina de pecho en España.

Aunque no hay datos poblacionales para el conjunto de España, algunos estudios proporcionan datos sobre la incidencia de ictus, que oscilaría entre 80 y 130 casos anuales por 100 000 habitantes ¹⁰, siendo su prevalencia aproximadamente del 8 % en personas mayores de 65 años de edad ¹¹.

Respecto a la insuficiencia cardiaca en España dos estudios de base poblacional sobre prevalencia han hallado resultados similares: el porcentaje de personas mayores de 40 años de edad con insuficiencia cardiaca es del 5 %, aumentando con la edad hasta un 18,7 % en personas de 75 o más años ¹²,

En España, Blanes *et al.* ¹⁴ han encontrado una prevalencia de la enfermedad arterial periférica en los miembros inferiores del 8,5 % (10,2 % en varones y un 6,3 % en mujeres) en personas mayores de 55 años. De las tres grandes manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis es la de pronóstico más benigno, aunque ya en el estudio de Framingham ¹⁵ se observó que los enfermos con claudicación intermitente presentaban un riesgo de enfermedad coronaria superior al de los pacientes sin claudicación de igual edad y sexo, con una OR = 2,6 (IC 95 %: 1,6 a 4,1). Estudios posteriores han demostrado que también la arteriopatía periférica asintomática conlleva un incremento del riesgo de presentar eventos cardiovasculares y mortalidad total ¹⁶.

La diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión son las principales causas de la enfermedad renal avanzada en los países desarrollados. La actual tendencia epidémica de diabetes tipo 2 conducirá previsiblemente a un mayor aumento de la enfermedad renal, cuya frecuencia está creciendo en los últimos años. Según la Sociedad Española de Nefrología, en 2002 había 34 000 pacientes con insuficiencia renal en tratamiento renal sustitutivo en España. La prevalencia de estos pacientes ha aumentado en los últimos años, desde 702 pacientes/10⁶ habitantes en 1996 a los 895 pacientes/10⁶ habitantes en 2002. En el año 2002 el 21 % de todos los casos de insuficiencia renal que llegaron a tratamiento renal sustitutivo tuvo su causa en la diabetes ¹⁷. La prevalencia de nefropatía en diabéticos tipo 2 oscila entre el 3 y el 35 % ¹⁸. El riesgo relativo de presentar insuficiencia renal es 25 veces superior en los sujetos con diabetes respecto a los que no padecen esta patología, tras 10-20 años de enfermedad el 30-50 % de ellos presenta algún grado de afectación renal. Se han realizado varios estudios sobre la prevalencia de las distintas fases de la nefropatía

diabética en Cataluña ¹⁹, Canarias ²⁰, Extremadura ²¹, y en el conjunto de España ²². En las muestras estudiadas, la prevalencia de microalbuminuria es del 13 % para la diabetes tipo 1 y del 23 % para la diabetes tipo 2; la de macroproteinuria es del 4,6 % al 5 %, y la de insuficiencia renal del 4,8 % al 8,4 %. En España se estima que hay entre 900 000 y 1 500 000 pacientes con nefropatía diabética ²³.

2.- Hipertensión, ritmo circadiano y riesgo cardiovascular.

La hipertensión arterial es la condición clínica más frecuentemente relacionada con las enfermedades cardiovasculares. La asociación de los niveles de presión arterial con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular es continua para valores superiores a 120/80 mm Hg ²⁴.

La hipertensión produce cambios hemodinámicos y humorales que alteran la morfología y la función de la pared arterial, dando lugar a la enfermedad vascular hipertensiva, que se traduce clínicamente en arteriosclerosis. Las alteraciones de la capa íntima o disfunción endotelial y de la capa media (células de músculo liso y matriz extracelular) son las mejor conocidas. El endotelio vascular normal proporciona un entorno antiaterogénico, pero su modificación fenotípica propicia un ambiente vasoespástico, protrombótico y proinflamatorio ²⁵.

Se calcula que el 40 % de los adultos de los países desarrollados es hipertenso. En España su prevalencia aumenta con la edad: en adultos es de aproximadamente un 34 %, llegando al 40 % en el grupo de 35 a 65 años, y a

Introducción.

más del 68 % en los mayores de 60 años, afectando en total a unos 10 millones de las personas adultas ^{26, 27}. Diversos estudios realizados en atención primaria muestran que sólo un 36-41 % de los hipertensos presentan un control adecuado de su presión arterial, disminuyendo este porcentaje a un 9-15 % entre los que además son diabéticos ²⁸⁻³¹.

La medida de la presión arterial es una de las exploraciones médicas fundamentales, aunque no siempre se cumplen las recomendaciones de las guías internacionales ^{32, 33}. Las dificultades para medir correctamente la presión arterial y su escasa reproducibilidad derivan fundamentalmente de tres aspectos: primero, su medida se realiza de forma indirecta, convirtiendo al propio profesional medidor en la principal fuente de inexactitud ³⁴; segundo, sus valores se modifican por el uso de fármacos y por la reacción de alerta que sufre el paciente en el momento de la medida, conocida como “fenómeno de bata blanca” en los casos más manifiestos ³⁵; y tercero su condición de variable biológica que sigue un ritmo circadiano condicionado por factores extrínsecos e intrínsecos aun no bien conocidos. Entre los primeros están la temperatura ambiental y la humedad relativa, el ejercicio físico, el estado emocional, el consumo de alcohol y/o cafeína, la ingesta de alimentos, y los errores de medida ³⁵. Entre los intrínsecos están el origen étnico, el sexo, el sistema nervioso autónomo, las hormonas vasoactivas y otras variables hematológicas y renales ³⁶.

La medida de la presión arterial en la consulta mediante esfigmomanómetros de mercurio o digitales ha sido la más habitual, se denomina presión arterial clínica o en consulta (PAC). En los últimos años se han desarrollado otros métodos como la automedida domiciliaria de la presión

arterial (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA). La PAC es la medida de referencia y la única aceptada por las guías internacionales para el diagnóstico de hipertensión ¹, a excepción de por la última guía NICE ³⁷, que propone la confirmación del diagnóstico mediante MAPA de 24 horas. Tanto AMPA como MAPA ayudan a atenuar los tres problemas descritos anteriormente, aportando numerosas medidas a lo largo de todo un día en el medio habitual del paciente. La mejor técnica es la MAPA de 24 horas con dispositivos automáticos, pero su coste limita su uso indiscriminado, por lo que la AMPA con aparatos semiautomáticos es una buena alternativa, con una reproducibilidad superior a la PAC y similar a la de la MAPA ³⁸. Para un mismo paciente, los valores medios de presión arterial son más bajos con MAPA o AMPA y más altos con PAC, lo que ha llevado a las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (SEH/SEC) a considerar como correctas distintas cifras de control de la presión arterial según el método de medida ¹ (tabla 2).

Tabla 2- Cifras de buen control de la presión arterial, en mm Hg, según la Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología ¹.

Técnica	PAS	PAD
PAC	<140	<90
AMPA	<130-135	<85
MAPA 24 horas	<125-130	<80
MAPA periodo de actividad	<130-135	<85
MAPA periodo de descanso	<120	<70

PAC: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAC: presión arterial clínica, AMPA: automedida de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

En el Registro Nacional de MAPA de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial ³⁹ (SEH-LELHA), en el que se han valorado 31 530 hipertensos, la PAC sistólica media fue 149,6 mm Hg y la diastólica 87,8 mm Hg, con MAPA 130,7 mm Hg y 77,1 mm Hg respectivamente. Tan sólo un 22 % de pacientes tenía la presión arterial bien controlada según la PAC, pero con la MAPA el buen control asciende al 33 %. Un 20 % de los hipertensos presentó cifras normales en la MAPA pero elevadas en la consulta (hipertensión de bata blanca), y un 9 % tenía cifras normales en la PAC pero elevadas con la MAPA de 24 horas (hipertensión enmascarada). Gómez Marcos *et al.* ⁴⁰, en un estudio realizado en atención primaria, han encontrado un porcentaje de buen control de la presión arterial del 27,40 % con PAC, 56,07 % con AMPA y 60,99 % con MAPA. Aunque no hay unanimidad, se considera que los hipertensos de bata blanca tienen un pronóstico similar a los normotensos o a los hipertensos con cifras bien controladas ^{41, 42}.

El ritmo circadiano de la presión arterial puede ser estudiado mediante la MAPA de 24 horas. De manera fisiológica la presión arterial tiene un perfil circadiano denominado reductor o *dipper*, con un incremento en el periodo de actividad, un descenso profundo en el periodo de descanso y pequeños valles posprandiales. Pero bajo diversas condiciones fisiopatológicas este descenso puede estar reducido, incluso puede transformarse en una elevación. El porcentaje de reducción de la presión arterial sistólica media en el periodo de descanso respecto a la del periodo de actividad se denomina "profundidad". Es una buena estimación de la variabilidad circadiana que permite clasificar a los individuos en cuatro patrones: reductor o *dipper*, no reductor o *non dipper*,

elevador o *riser* y reductor excesivo o *extreme dipper*. La variación circadiana anormal se ha descrito en la hipertensión arterial secundaria, en la refractaria, en la del anciano, en los pacientes diabéticos o con daño orgánico, en la preeclampsia o en las neuropatías autonómicas. En el Registro Nacional de MAPA de la SEH-LELHA se ha encontrado un importante porcentaje de patrón distinto al reductor ³⁹ en los pacientes hipertensos (*figura 2*). Otros estudios también han encontrado una proporción de no reductores cercana al 40 % ^{43, 44}.

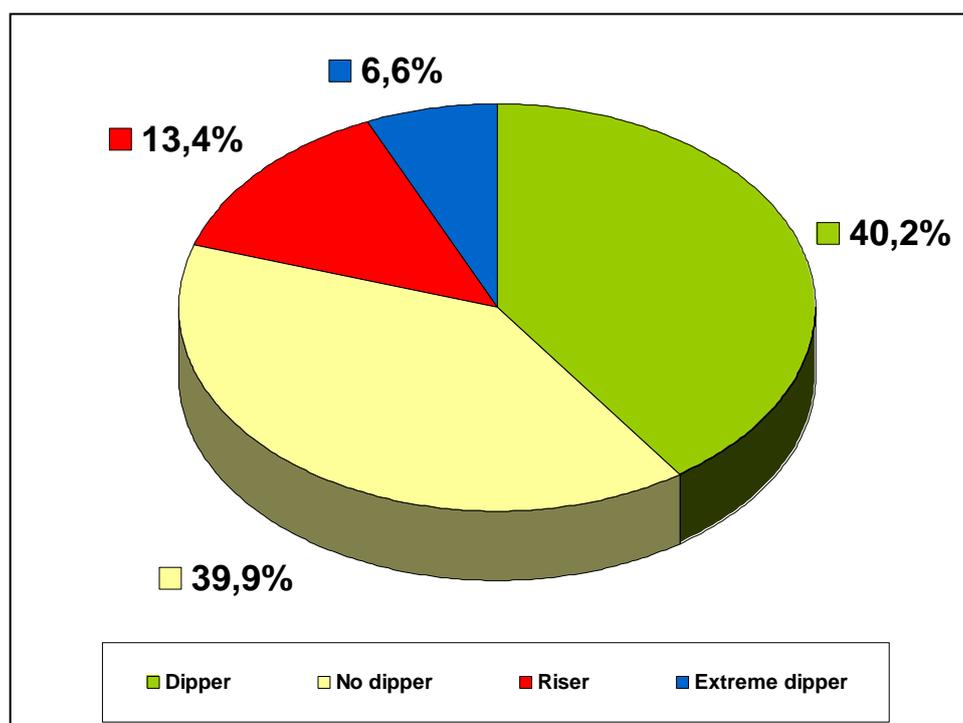


Figura 2.- Distribución de los pacientes hipertensos según su perfil circadiano de presión arterial. Registro SEH-LELHA ³⁹.

En los últimos años se ha producido un cambio en la atención al paciente con hipertensión arterial, desde la centrada en su diagnóstico y tratamiento

hasta su actual abordaje en función de riesgo cardiovascular (RCV). Este riesgo se define como la probabilidad que tiene una persona de sufrir una enfermedad cardiovascular en un determinado periodo de tiempo ¹. El cálculo del riesgo cardiovascular se considera fundamental en la prevención de la enfermedad arterioesclerótica, entendida como un proceso patológico común con diferentes expresiones según los órganos afectados ³. La justificación para calcular el riesgo cardiovascular total radica en guiar el uso de unos recursos limitados, graduando las medidas preventivas y realizando las intervenciones terapéuticas más intensas en los pacientes de mayor riesgo.

El riesgo cardiovascular se incrementa cuando coexisten diferentes factores entre los que destacan la hipertensión arterial, la dislipidemia, el tabaquismo y el sobrepeso, factores que se potencian entre sí y originan un riesgo total superior a la suma de sus componentes; además está influido por la presencia de diabetes, lesiones orgánicas subclínicas o enfermedades cardiovasculares ¹. La presión arterial pasa así a ser un componente más en el perfil de riesgo cardiovascular de un individuo, de manera que pacientes no hipertensos pero con varios factores de riesgo cardiovascular o lesiones orgánicas subclínicas están con frecuencia en un riesgo mayor de sufrir eventos cardiovasculares que aquellos hipertensos sin otros factores de riesgo cardiovascular ^{1, 45}.

La *tabla 3* recoge los factores de riesgo cardiovascular considerados por la SEH/SEC en la guía de 2007 ¹.

Tabla 3- Factores de riesgo cardiovascular en la guía de la SEH/SEC 2007 ¹.

Presión arterial sistólica y diastólica.**Presión diferencial** (en los ancianos).**Edad:** varón > 55 años; mujer > 65 años.**Tabaquismo.****Dislipemia:**

Colesterol total > 5,0 mmol/l (190 mg/dl).

Colesterol-LDL > 3,0 mmol/l (115 mg/dl).

Colesterol-HDL: varón < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), mujer < 1,2 mmol/l (46 mg/dl).

Triglicéridos > 1,7 mmol/l (150 mg/dl).

Glucemia en ayunas > 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl).**Prueba de sobrecarga de glucosa anormal.****Obesidad abdominal: perímetro de la cintura:** varón > 102 cm, mujer > 88 cm.**Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura:** varón < 55 años; mujer < 65 años.

Existen dos estrategias para el cálculo del riesgo cardiovascular. Una es la cualitativa, basada en sumar los factores de un individuo para estratificar el riesgo y establecer unos objetivos y estrategias de tratamiento. El paradigma es el séptimo informe del *Joint National Committee* para la hipertensión arterial ⁴⁶. Otra es la cuantitativa, fundamentada en atribuir un coeficiente determinado a cada factor de riesgo, obteniendo un número que es la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en un determinado tiempo. Es la utilizada por la mayoría de las tablas basadas en la cohorte del estudio de Framingham ⁴⁷, que calcula el riesgo de sufrir un evento coronario en los siguientes 10 años. Este

estudio demostró que el riesgo de sufrir un evento coronario es una aproximación razonable al riesgo cardiovascular global ⁴⁸. Recientemente se ha publicado una estrategia de cálculo de riesgo a 30 años, que complementa a la anterior ⁴⁹. Con la finalidad de ser utilizado en atención primaria y a partir de la cohorte de Framingham, D'Agostino *et al.* ⁵⁰ han desarrollado un algoritmo de cálculo del riesgo cardiovascular que permite su cálculo global y específico para eventos coronarios, cerebrovasculares, arteriales periféricos e insuficiencia cardíaca. También se han desarrollado otras tablas para el cálculo del riesgo, como las de Nueva Zelanda ⁵¹, Sheffield ⁵² o la basada en el estudio PROCAM ⁵³, propugnada por la *Task Force* de la Sociedad Internacional de Arteriosclerosis. Se ha señalado que la ecuación de Framingham sobrevalora el riesgo en sujetos de poblaciones mediterráneas como Italia o España entre 2 y 6 veces, según se trate de varones o mujeres ⁵⁴. En el año 2003 se publicaron unas tablas de riesgo basadas en datos de población española del área de Gerona, procedentes del estudio *Registre Gironí del Cor* (REGICOR) ⁵⁵, validada para España a través del estudio "Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada" (VERIFICA) ⁵⁶. Posteriormente la *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) ⁵⁷, con datos epidemiológicos de más de 270 000 individuos de diversas cohortes europeas, ha permitido elaborar un índice basado en la mortalidad cardiovascular total, con tablas sobre mortalidad coronaria y mortalidad por accidente cerebrovascular. Incluye una tabla para poblaciones con elevada morbimortalidad cardiovascular y otra para las de baja, en las que se incluye España. La guía de 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología ⁵⁸ clasificó el riesgo cardiovascular

total según el esquema propuesto por la Organización Mundial de la Salud en 1999 ⁵⁹, clasificación que se mantiene en la guía de 2007 ¹. Se utilizan los términos riesgo “medio o de referencia”, riesgo añadido “bajo”, riesgo añadido “moderado”, riesgo añadido “alto” y riesgo añadido “muy alto” para indicar el riesgo aproximado de morbilidad de origen cardiovascular durante los 10 años siguientes.

En un estudio publicado en el año 2007 por la Sociedad Española de Hipertensión, con una muestra de 31 530 hipertensos atendidos en atención primaria y especializada, el porcentaje más alto de pacientes, 38 %, se encontraba en riesgo añadido moderado ³⁹ (figura 3).

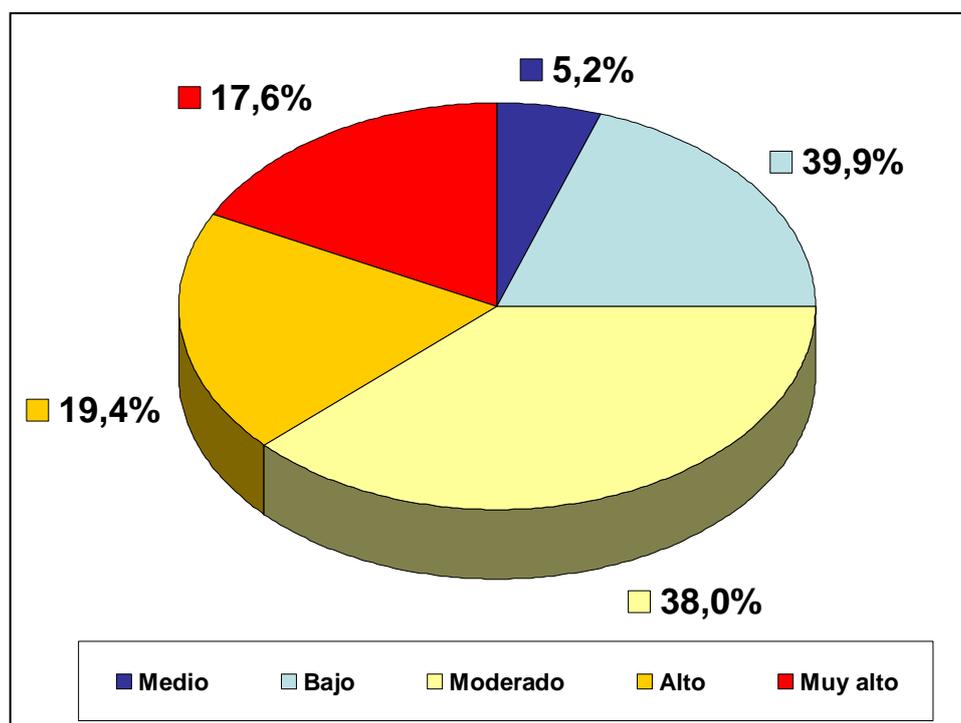


Figura 3.- Distribución de los pacientes hipertensos según su riesgo cardiovascular ³⁹.

En España más del 70 % de los hipertensos presenta otro factor de riesgo además de la hipertensión ⁶⁰. Un metanálisis sobre estudios recientes muestra la frecuencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en la población española: el 50-69 % de la población tiene un colesterol mayor de 200 mg/dl, el 33 % fuma y un 20 % es obeso ²⁷. Felip *et al.* ⁶¹, en un trabajo realizado en unidades de hipertensión de España, han señalado que los hipertensos atendidos en este nivel tienen un perfil de alto riesgo cardiovascular, debido principalmente a su largo tiempo de evolución, su refractariedad al tratamiento, y su frecuente asociación a diversas patologías.

Los estudios realizados en atención primaria ponen de manifiesto la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular: Barrios *et al.* ⁶² encuentran que el 88 % de los hipertensos presenta al menos otro factor de riesgo cardiovascular asociado, siendo los más frecuentes la hipercolesterolemia y el tabaquismo, el 22 % padece además diabetes. En el estudio “presión arterial en la población española en los Centros de Atención Primaria” (PRESCAP) ²⁹ destacaron la presencia de obesidad (31,9 %) y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (29,5 %). Algunos factores de riesgo cardiovascular tienden a agruparse debido a que presentan un nexo metabólico común: es típica la asociación de obesidad, diabetes, hipertensión y dislipidemia, que constituye el llamado síndrome metabólico (SM) ⁶³. El estudio NHANES III ⁶⁴ estimó la prevalencia de síndrome metabólico en la población general en un 24 %. El “Registro Nacional de Síndrome Metabólico” (MESYAS) ^{65, 66}, promovido por la Sociedad Española de Cardiología, ha obtenido una prevalencia del 10 % para trabajadores activos de ambos sexos.

La pérdida del ritmo circadiano de la presión arterial se ha relacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular y lesiones orgánicas subclínicas ⁶⁷, con la incidencia de enfermedad cardiovascular y su mortalidad y con una mayor incidencia de insuficiencia renal ^{68, 69}. Varios estudios han demostrado la relación entre el descenso inadecuado de la presión arterial durante la noche y la morbimortalidad cardiovascular, tanto en sujetos hipertensos ^{43, 70, 71} como en población general ^{72, 73}. Esta asociación es especialmente intensa con la probabilidad de presentar un accidente cerebrovascular isquémico ^{43, 72}. También se ha asociado a mayor riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, grosor íntima-media carotídeo aumentado, placas carotídeas, demencia vascular y microalbuminuria ^{68, 43}. Por otro lado se ha descrito asociación entre el descenso nocturno excesivo de la presión arterial y la probabilidad de sufrir ictus hemorrágicos ⁷².

A medida que aumenta el riesgo cardiovascular es más frecuente la presencia de perfiles circadianos no reductores ³⁹. La revisión de Fagard ⁷⁴ concluyó que la presión arterial media de 24 horas predice mejor la morbimortalidad que la presión arterial en consulta. Entre sus hallazgos refieren que las presiones sistólicas diurna y nocturna predicen de forma significativa la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular total, así como por enfermedad coronaria e ictus. Además la presión arterial sistólica nocturna predice la mortalidad exclusivamente no cardiovascular. La presión arterial diastólica diurna y nocturna predicen la enfermedad cardiovascular, la enfermedad coronaria y el ictus, pero sólo la presión arterial diastólica nocturna predice la mortalidad, aunque los resultados fueron menos consistentes que con la

Introducción.

presión arterial sistólica. La “profundidad” predijo todas las variables de valoración, pero esta relación sólo persistió para mortalidad total al ajustar por presión arterial de 24 horas. Esto nos indica que el control de la presión arterial sistólica nocturna, en aquellos pacientes con patrón distinto al reductor, puede ser un objetivo para reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos.

El estudio CRONOPRES^{44, 73}, que ha analizado más de 34 000 MAPA realizadas en España, ha encontrado que los fármacos antihipertensivos modifican el patrón circadiano en más del 50 % de los pacientes, probablemente por una inadecuada prescripción de fármacos y horarios de toma. El porcentaje de pacientes que estaban recibiendo medicación exclusivamente en dosis matutina fue mayor en los no reductores (91 %) que en los reductores (59 %). De esta manera, en pacientes hipertensos tratados la ausencia de descenso nocturno podría deberse en gran parte a que la cobertura terapéutica no alcanza las 24 horas. Las consecuencias de transformar mediante fármacos un patrón reductor en otro no reductor no son aun bien conocidas, pero como hemos visto el patrón no reductor se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. Mediavilla *et al.*⁷⁵ en un estudio realizado en una unidad de hipertensión hospitalaria, han encontrado un porcentaje aun mayor de pacientes no reductores entre los diabéticos, un 82,3 %, aunque se trataba de pacientes con diabetes muy evolucionada.

Establecer si un hipertenso es reductor o no permite una mejor estimación de su riesgo cardiovascular, y esta evidencia se ha incorporado a las últimas recomendaciones sobre manejo de la hipertensión arterial, tanto nacionales como internacionales^{46, 76}. Asimismo conseguir un patrón reductor en los

pacientes que lo han perdido se está convirtiendo en una nueva diana terapéutica, a medida que aumenta la evidencia científica sobre su implicación en la progresión de la enfermedad cardiovascular y renal.

Otros parámetros valorables mediante la MAPA, como las cifras medias diarias de presión arterial, las del periodo de descanso, la presión de pulso, la frecuencia cardiaca y la variabilidad de la presión arterial, están adquiriendo también gran relevancia ⁷⁷.

Los modelos disponibles para evaluar el riesgo cardiovascular cuentan con limitaciones: no tienen en cuenta la duración de la exposición a un factor de riesgo o enfermedad y se fundamentan únicamente en algunos factores de riesgo, a la vez que prestan una atención limitada a otras variables vinculadas con el deterioro cardiovascular, como la actividad física. Como ya se indicaba en la guía de la SEH/SEC de 2003 ⁷⁸, estos defectos podrían evitarse utilizando el riesgo relativo como guía de la necesidad e intensidad de las intervenciones terapéuticas en las personas jóvenes. El instrumento de gestión *HeartScore* incluido en la actualización de la guía del *Fourth Joint European Task Force* permite hacer este cálculo ⁷⁹. En los sujetos jóvenes, con un riesgo absoluto bajo debido a su edad, pero con factores de riesgo importantes, el riesgo relativo puede ser más útil que el riesgo absoluto para graduar las intervenciones terapéuticas.

3.- Diabetes y riesgo cardiovascular.

La prevalencia de la diabetes mellitus se está incrementando en las últimas décadas a nivel mundial, frente a los 135 millones de afectados en 1995 la Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2025 su prevalencia habrá aumentado hasta aproximadamente 300 millones ⁸⁰. Más de un 90 % de los individuos diabéticos padecen una diabetes mellitus tipo 2, cuyo inicio lento y sutil hace que sea un trastorno insuficientemente detectado. En España su prevalencia se estima en un 6-10 % de la población (un 8 % de las mujeres, y un 12 % de los varones), con un porcentaje similar de diabetes no diagnosticada ^{18, 27}.

Al igual que en la hipertensión arterial en la diabetes se produce una disfunción del endotelio vascular como consecuencia principalmente de la hiperglucemia, pero también de otros factores de riesgo cardiovascular asociados, que favorece el desarrollo acelerado de la arteriosclerosis, sustrato morfológico de la enfermedad vascular diabética. Existe un estado de hipercoagulabilidad con aumento de fibrinógeno y haptoglobina y alteraciones de la función plaquetaria, con aumento de la agregabilidad y adhesividad relacionada con factores como el tromboxano A₂. Las lesiones arterioesclerosas en los pacientes diabéticos tienen un desarrollo más rápido, precoz y generalizado, y una mayor frecuencia de placas inestables, que se traducen en isquemia y necrosis silente o con menor expresividad clínica ⁸¹.

Los enfermos diabéticos no sólo presentan mayor propensión al desarrollo de hipertensión, dislipidemia y obesidad, sino que también tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica accidente

cerebrovascular y nefropatía, lo que les confiere un riesgo cardiovascular entre dos y cuatro veces mayor que la población general, riesgo que se mantiene después de ajustar para los factores clásicos de riesgo cardiovascular ⁸². Las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80 % de todas las causas de muerte en los pacientes diabéticos ⁸³ y representan más del 75 % del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Esto nos indica que la diabetes mellitus, enfermedad considerada tradicionalmente en su faceta endocrinológica, tiene actualmente como sus principales consecuencias y manifestaciones las enfermedades cardiovasculares.

Varios estudios han indicado el pronóstico paralelo entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular establecida ^{84, 85}, lo que ha llevado a considerarla como una enfermedad cardiovascular o un equivalente de riesgo coronario ⁸⁶, aunque otras observaciones no han sido tan categóricas en mostrar esta equivalencia y consideran a la diabetes como un factor de riesgo mayor e independiente ^{1, 87, 88}. Como en prácticamente todos los campos relacionados con el riesgo cardiovascular es probable que en realidad la relación entre la glucemia y la enfermedad cardiovascular se distribuya de forma continua. Tomás *et al.* ⁸⁹, tras un seguimiento de 28 años, observaron una incidencia acumulativa estimada de enfermedad coronaria ajustada por la edad del 17,6 % para los individuos que presentaban una glucemia inicial superior a 110 mg/dl o habían sido diagnosticados anteriormente de diabetes. Rius *et al.* ⁹⁰ observaron una incidencia acumulativa de macroangiopatía, definida como enfermedad coronaria, ictus o claudicación intermitente, del 15,9%. Cañón-Barroso *et al.* ⁹¹, en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 y sin

enfermedad cardiovascular en la situación basal, hallaron una incidencia acumulada de enfermedad coronaria a 10 años de un 14,7 % (un 13,3% para los varones y un 16 % para las mujeres). Morrish *et al.* ⁹², en un estudio de una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 seguida a lo largo de 8,33 años, observaron una incidencia de infarto de miocardio del 18,8 %, de enfermedad cerebrovascular del 5,9 % y de enfermedad arterial periférica del 5,2 %. Además se estima que el 30 % de los diabéticos desarrollarán nefropatía a lo largo de su vida, siendo la primera causa de enfermedad renal crónica ⁹³.

El riesgo de presentar lesiones arteriosclerosas está también aumentado en los pacientes con tolerancia anormal a la glucosa, en quienes las lesiones macrovasculares, especialmente en el árbol coronario, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes tipo 2. Balkau *et al.* ⁹⁴ han relacionado la tolerancia anormal a la glucosa con un aumento del riesgo cardiovascular. La hiperglucemia *per se* es un factor de riesgo de enfermedad micro y macrovascular, responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es un buen marcador de riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos y un marcador continuo de riesgo de enfermedad cardiovascular, existiendo una relación directa entre el descenso de la HbA1c y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares ⁹⁵. Sin embargo, varios estudios han cuestionado esta afirmación. En el ensayo clínico *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) ⁹⁶, el tratamiento intensivo de la glucemia (control de HbA1c < 6 %) se asoció a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular, lo que llevó a la suspensión del estudio. En el ensayo *Preterax and Diamicon Modified Release Controlled evaluation*

(ADVANCE) ⁹⁷ la terapia intensiva disminuyó los eventos microvasculares (nefropatía) pero no tuvo ningún efecto significativo en el conjunto de eventos macrovasculares (aunque hubo disminución de la incidencia de infarto agudo de miocardio). En la terapia intensiva hubo un aumento de los episodios de hipoglucemia graves. Duckworth *et al.* ⁹⁸, en un ensayo realizado en diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, encontraron que el control intensivo de la glucemia no se correlacionaba con un efecto significativo en la incidencia de eventos cardiovasculares, muerte, o complicaciones microvasculares, sólo se observó una reducción en la progresión de albuminuria.

Existe una alta prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos. La dislipemia es de dos a tres veces más frecuente. La coexistencia de hipertensión arterial y diabetes es muy frecuente, siendo la incidencia de la diabetes de un 2 % en los hipertensos tratados. La prevalencia de hipertensión arterial en sujetos con diabetes tipo 2 duplica a la observada en individuos no diabéticos y alcanza el 70-80 % ¹. En los pacientes con microalbuminuria llega hasta el 70 % y en los que tienen nefropatía establecida e insuficiencia renal alcanza el 100 %, habiéndose demostrado que los niveles de presión arterial elevados son un factor independiente para el desarrollo posterior de diabetes ^{99, 100}. Se han descrito diversos mecanismos responsables del desarrollo de hipertensión y lesión vascular en los pacientes diabéticos. Dichos mecanismos incluyen alteraciones en la función plaquetaria y endotelial, anomalías de la coagulación y de diversas lipoproteínas y alteraciones de la célula muscular lisa vascular ¹⁰¹. A su vez la prevalencia de diabetes en los pacientes con hipertensión arterial es del 20 %. Esta circunstancia puede verse favorecida porque aproximadamente la mitad de los

Introducción.

individuos con hipertensión arterial esencial presenta síndrome metabólico y porque algunos antihipertensivos (diuréticos y bloqueadores beta) podrían acelerar el desarrollo de la diabetes.

El síndrome metabólico, definido por los criterios de *The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP-III)* ¹⁰², es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular prematura ¹⁰³.

En los pacientes diabéticos se ha observado una mayor frecuencia del patrón no reductor respecto a los no diabéticos ¹⁰⁴. En población diabética tipo 2, tanto normotensa como hipertensa, la abolición del descenso nocturno de la presión arterial es hasta tres veces más frecuente que en sujetos no diabéticos de la misma edad y sexo. El descenso nocturno de la presión arterial es debido en parte a la reducción del tono simpático y al aumento del tono vagal durante el sueño, por lo que la neuropatía autonómica asociada a la diabetes puede modificarlo ^{105, 106}. En nuestro medio el registro MAPAPRES ¹⁰⁷ ha encontrado que el 62,6 % de los pacientes diabéticos presentan patrón no reductor. Mediavilla *et al.* ⁷⁵ en un estudio realizado en una unidad de hipertensión hospitalaria, han encontrado un porcentaje aun mayor de pacientes no reductores entre los diabéticos, un 82,3 %, aunque se trataba de pacientes con diabetes más evolucionada.

La coexistencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus aumenta de manera considerable el riesgo de lesión renal y de otros órganos, lo que da lugar a una incidencia mucho mayor de ictus, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica y mortalidad de origen

cardiovascular ⁸². Las lesiones micro y macrovasculares son mayores y más precoces cuando no se consigue un control metabólico estricto de la diabetes ¹⁰⁸.

Los estudios de intervención sobre la hipertensión en sujetos diabéticos han evidenciado una importante reducción (32-44 %) de la morbimortalidad cardiovascular, tanto para las manifestaciones coronarias como las cerebrovasculares al reducir las cifras de presión arterial ¹⁰⁹. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II han demostrado que, junto al efecto hipotensor, reducen la excreción de proteínas y disminuyen por ambos mecanismos el riesgo cardiovascular y de nefropatía diabética ¹¹⁰. Cifras ≥ 130 mm Hg de presión arterial sistólica o ≥ 80 mm Hg de presión arterial diastólica se han considerado de riesgo en la diabetes, y lograr unos niveles inferiores ha sido un objetivo terapéutico. Sin embargo, no se habían realizado ensayos clínicos aleatorizados valorando estas cifras.

El estudio ACCORD ¹¹¹ ha concluido que en los pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular un objetivo de presión arterial sistólica inferior a 120 mm Hg, en comparación con uno menor de 140, no reduce el número de eventos cardiovasculares, e incluso supone un aumento de la mortalidad por cualquier causa.

4.- Las lesiones orgánicas subclínicas.

La aterosclerosis es la lesión anatomopatológica fundamental subyacente a las enfermedades cardiovasculares. Es una alteración progresiva que afecta sistémica y simultáneamente a las arterias del organismo, aunque con distinto grado de progresión. Se desarrolla fundamentalmente en las arterias que irrigan el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales), el corazón (coronarias), el riñón (renales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales). La presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares ¹¹².

La historia natural de la aterosclerosis se inicia con una primera fase asintomática, de largo tiempo de duración, seguida de una fase clínica, frecuentemente súbita y mortal, consecuencia de la estenosis vascular o de la trombosis aguda sobre una placa de ateroma. Por consiguiente, la base de su abordaje es la prevención, o al menos el control de su progresión, antes de que aparezcan las graves complicaciones cardiovasculares. Las lesiones orgánicas subclínicas o preclínicas, también denominadas lesiones de órgano diana, pertenecen a esa primera fase asintomática de la aterosclerosis, constituyendo una etapa intermedia del desarrollo continuo de la vasculopatía en su camino hacia la enfermedad cardiovascular. Tienen una gran importancia en la determinación del riesgo cardiovascular global en sujetos con y sin hipertensión arterial ¹¹². Tradicionalmente se han considerado órganos diana fundamentales a la retina, el cerebro, el corazón, los grandes vasos sanguíneos y el riñón; las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología ¹ consideran lesiones orgánicas subclínicas a la hipertrofia ventricular izquierda, al engrosamiento de

la pared de la carótida o la presencia de placas, a la alteración de la velocidad de la onda del pulso carotídea-femoral y del índice tobillo/brazo de presión arterial, así como a distintas alteraciones renales: de la creatinina plasmática, de la tasa de filtración glomerular estimada, del cociente albúmina-creatinina o a la presencia de microalbuminuria.

La valoración de las lesiones orgánicas subclínicas puede realizarse en el ámbito de la atención primaria, pasando un 25 % de los pacientes hipertensos clasificados inicialmente en riesgo moderado o bajo a estar en riesgo alto o muy alto, como demuestran Gómez Marcos *et al.* ¹¹³ en una publicación reciente, aunque la eficiencia de la realización de todas las pruebas es dudosa.

Numerosas técnicas de evaluación de las lesiones orgánicas subclínicas son actualmente objeto de investigación que quizá las haga más útiles en un futuro próximo ¹. Existen varios marcadores adicionales de lesión orgánica subclínica que no se han enumerado debido a dificultades en su determinación, importancia pronóstica peor definida o problemas prácticos (disponibilidad baja, dependencia elevada de la destreza del médico, falta de normalización, naturaleza cruenta, coste, etc.). Entre ellos están la valoración del contenido coronario de calcio mediante tomografía axial computadorizada, de la composición del tejido cardíaco y vascular mediante biopsia, de los marcadores de colágeno circulatorios y de la disfunción endotelial o de las lagunas cerebrales y lesiones en sustancia blanca mediante resonancia magnética. Varios estudios han revelado que los pequeños infartos cerebrales asintomáticos, las microhemorragias y las lesiones de la sustancia blanca detectados mediante resonancia magnética son relativamente frecuentes en la población general ^{114, 115}, aumentando su prevalencia con la edad y la

Introducción.

hipertensión arterial. Además estas lesiones se asocian a un mayor riesgo de ictus, deterioro cognitivo y demencia ¹¹⁵⁻¹¹⁷. Los factores de disponibilidad y coste no permiten el uso generalizado de la resonancia magnética en la evaluación de los ancianos hipertensos, pero dado que los trastornos cognitivos en los ancianos pueden tener relación con la hipertensión arterial ^{118, 119}, deberían utilizarse las pruebas de valoración cognitiva oportunas en la evaluación clínica de los ancianos hipertensos.

La AMPA ofrece una buena correlación con las lesiones orgánicas subclínicas, superior a la PAC y similar a la de la MAPA. Diversos estudios recogen esta característica en relación con las alteraciones de retina, el aumento del grosor íntima-media carotídeo, la hipertrofia ventricular izquierda y la microalbuminuria ^{120, 121} así como con la propensión a padecer nefropatía subclínica en los pacientes diabéticos ¹²².

5.- Retinopatía hipertensiva y retinopatía diabética.

5. 1.- Anatomía, histología y fisiología básicas de la circulación de la retina.

Una vascularización de carácter terminal nutre las capas más internas de la retina. Al llegar a la papila óptica la arteria central de la retina se bifurca dando lugar a una rama superior y otra inferior (arterias papilares), que se dividen a su vez en ramas nasales y temporales. A partir de la segunda división de la arteria central los vasos pasan a ser histológicamente arteriolas ¹²³, sin capa muscular ni membrana elástica interna y con un diámetro próximo a los 100 µm. Cada

una de estas ramas irriga su propio cuadrante de la retina hasta la *ora serrata*, transformándose en capilares. La sangre venosa es recogida por vénulas que se forman a partir de estos capilares, y siguen idealmente una distribución paralela a las ramas arteriolas hasta confluir en la vena central de la retina.

Existen numerosas variaciones fisiológicas de esta distribución vascular, y de hecho la distribución exacta por parejas de arteriolas y vénulas es inusual salvo en las zonas más próximas al disco óptico ¹²⁴. Las arterias, las venas de la retina y la porción del nervio óptico anterior a la lámina cribosa no poseen inervación autonómica, pero sí un sistema de autorregulación en respuesta a señales metabólicas locales, en especial oxígeno y dióxido de carbono, y a la presión intraocular. Además existe una barrera hematorretiniana ¹²³. El flujo sanguíneo en el ojo y en el nervio óptico está directamente relacionado con la presión de perfusión (diferencia de presión entre la presión arterial media y la presión intraocular) e inversamente relacionada con la resistencia al flujo ¹²⁵.

Siguiendo la práctica clínica habitual, en este estudio utilizaremos indistintamente los términos arteria y vena para referirnos a lo que en realidad son arteriolas y vénulas de la retina.

5.2.- Las alteraciones vasculares de la retina como consecuencia de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

Una característica fisiopatológica fundamental de la hipertensión arterial y la diabetes es la presencia sistémica de enfermedad de pequeños vasos arteriales, entre ellos las arterias y arteriolas de la retina; aunque no hay

Introducción.

unanimidad sobre si estas alteraciones preceden al desarrollo de la hipertensión arterial o son una respuesta fisiopatológica a la misma ¹²⁶.

En los seres humanos y en otras especies que poseen retinas vascularizadas, el porcentaje de consumo de glucosa y oxígeno es tres veces mayor en la retina que en la mayoría de tejidos del organismo. Por este motivo la circulación retiniana es altamente sensible a las necesidades metabólicas locales y a la insuficiencia circulatoria, por lo que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus pueden conducir a su alteración, dando lugar a la retinopatía hipertensiva y a la retinopatía diabética ¹²⁵.

La asociación de las alteraciones vasculares de la retina con la presión sanguínea es continua y se ve en adultos ¹²⁷⁻¹³⁷ y niños ¹³⁸, incluso en personas sin hipertensión clínica ^{130-132, 139-141}.

La importancia de la hiperglucemia en el desarrollo de retinopatía diabética se ha confirmado en estudios epidemiológicos ¹⁴², así como en dos ensayos clínicos: el *Diabetes Control and Complications Trial* ¹⁴³ (DCCT) en pacientes con diabetes tipo 1 y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study 33* ¹⁴⁴ (UKPDS-33) en pacientes con diabetes tipo 2. El control glucémico se hace pues fundamental, en relación inversa con el desarrollo y la progresión de la retinopatía ^{97, 145, 146}. La disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada se ha asociado a una disminución de la retinopatía y de la incidencia de retinopatía proliferativa ^{142, 147}, tanto en diabetes tipo 1 ^{143, 148}, como en diabetes tipo 2 ¹⁴⁴. Asimismo la coexistencia de hipertensión arterial aumenta la incidencia y la velocidad de progresión de la retinopatía diabética y del edema macular diabético ^{108, 149, 150}. El estudio UKPDS 38 ¹⁰⁸ también demostró que el

control de la presión arterial reduce el riesgo de la retinopatía independientemente de los niveles de glucemia. Otros factores que se han asociado al desarrollo de retinopatía en diabéticos son la anemia ¹⁴⁷, el diagnóstico de diabetes en la pubertad, el embarazo, los factores genéticos ¹⁵¹, los marcadores de inflamación sistémica ¹⁵² y la disfunción endotelial ¹⁵³.

Además de afectar a la retina, la hipertensión y la diabetes pueden provocar lesiones en otros tejidos oculares, que no serán objeto de estudio en este trabajo.

5.3.- Las alteraciones vasculares de la retina como factores de riesgo de desarrollo de hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Algunos estudios prospectivos han proporcionado evidencias de que los signos de retinopatía son factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión en el futuro, independientemente de las cifras de presión arterial, el índice de masa corporal y otros factores de riesgo conocidos. Datos del estudio *Beaver Dam Eye Study* (BDES) ¹²⁸ mostraron que, entre los individuos no hipertensos, aquellos con signos de retinopatía tenían una mayor incidencia de hipertensión arterial, con OR = 1,48 (IC 95 %: 1,05 a 2,07) ¹⁵⁴, pero estos hallazgos no son apoyados por otros estudios ^{132, 155, 156}. El estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) ¹⁵⁶ obtuvo una OR = 1,62 (IC 95 %: 1,21 a 2,18), el estudio *Blue Mountains Eye Study* (BMES) ¹⁵⁷ una OR de 2,6 (IC 95 %: 1,7 a 3,9) usando el calibre arteriolar, y el estudio de Rotterdam ¹⁵⁸ una OR de 1,38

(IC 95 % : 1,23 a 1,55) por cada disminución de la desviación estándar del calibre de las arteriolas. Un importante estudio prospectivo asoció la estrechez vascular de la retina a un mayor riesgo de desarrollo de hipertensión¹⁵⁹. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que la resistencia vascular periférica juega un papel importante en el desarrollo de la hipertensión¹⁶⁰. El estudio BDES ha encontrado asociaciones del diámetro arteriolar retiniano con varios *loci* genéticos que están vinculados a la regulación de la presión arterial, la función endotelial y la vasculogénesis¹⁶¹. Sin embargo estos hallazgos no son apoyados por otros estudios^{132, 155, 156}.

Las investigaciones previas muestran resultados dispares al analizar si los signos de retinopatía son marcadores del riesgo futuro de diabetes. Aunque un estudio sugiere que la retinopatía detectable precede en 4,7 años a la aparición de diabetes tipo 2¹⁶², los datos prospectivos de BMES¹⁵⁵, ARIC¹⁶³ y BDES¹⁵⁴ no informaron sobre un mayor riesgo de diabetes en individuos no diabéticos con retinopatía. Sin embargo, hay dos excepciones notables. En primer lugar, el estudio BDES encontró, entre las personas menores de 65 años al inicio del estudio, asociación de los signos de retinopatía avanzada con un aumento en la incidencia de la diabetes en 15 años, OR = 3,68 (IC 95 %: 1,23 a 10,96)¹⁵⁴. En segundo lugar, el estudio ARIC, entre los participantes con un historial familiar de diabetes, encontró asociación de los signos de retinopatía con un mayor riesgo de diabetes en 3 años, OR = 2,3 (IC 95 %: 1,0 a 5,3)¹⁶³. Esto sugiere que los signos aislados de la retinopatía en personas sin diabetes no son necesariamente indicadores de riesgo de diabetes futuro, con la posible excepción de los individuos más jóvenes y de aquellos con antecedentes familiares de diabetes.

Además los datos prospectivos de tres cohortes poblacionales han demostrado que los cambios en el calibre vascular retiniano también pueden predecir el desarrollo de glucemia en ayunas alterada ¹⁶⁴ y diabetes tipo 2 ¹⁶⁵, ¹⁶⁶. Los estudios ARIC ¹⁶¹ y BDES ¹⁶² encontraron una asociación entre la disminución del diámetro arteriolar de la retina y la incidencia de diabetes ¹⁶⁵, ¹⁶⁶. Posteriormente, el estudio Rotterdam ¹⁶⁴ demostró que estas asociaciones reflejan un mayor calibre de las venas de la retina y no un menor calibre arteriolar. Según los resultados de estos trabajos, parece que un mayor calibre venuloso de la retina es un marcador de la hiperglucemia crónica y prediabetes y refleja los cambios microvasculares iniciales que se producen en el desarrollo de la diabetes. A pesar de estas observaciones, los procesos fisiopatológicos subyacentes a la asociación de un mayor calibre venuloso con la hiperglucemia, la diabetes y sus complicaciones no se conocen ¹⁶⁷. La dilatación venulosa puede ser el resultado del aumento del flujo sanguíneo asociado a la hiperglucemia e hipoxia retinianas. También podría reflejar los procesos inflamatorios implicados en la patogénesis del metabolismo de la glucosa y la disfunción endotelial.

5.4.- Signos clínicos y clasificación de la retinopatía hipertensiva y de la retinopatía diabética.

Los signos clínicos de la retinopatía incluyen por un lado la denominada retinopatía arteriosclerótica: estrechamiento arteriolar focal y generalizado, cruces arteriovenosos, aumento del reflejo de luz arteriolar (hilos de cobre o plata), y por otro la neurorretinopatía hipertensiva: hemorragias en llama y

Introducción.

astilla, exudados algodonosos y, en casos graves, edema papilar ^{125,168}. Las mejoras en las técnicas de imagen han permitido valorar también otros cambios en la arquitectura de la red vascular retiniana ^{169, 170}, como el aumento de la tortuosidad venulosa, la reducción del ángulo de ramificación en las bifurcaciones arteriolas y la menor densidad microvascular.

A pesar de las múltiples clasificaciones de la retinopatía hipertensiva propuestas a lo largo de la historia, ninguna es completamente satisfactoria. La tradicional clasificación de Keith-Wagener-Barker (KWB) ¹⁷¹, la más utilizada, estableció cuatro grados de retinopatía hipertensiva y su relación con la alteración vascular sistémica, pronosticando la supervivencia al año y a los 5 años.

En la diabetes la hiperglucemia produciría una alteración en la resistencia capilar y la posterior alteración de su permeabilidad, produciéndose extravasación de hematíes (hemorragias) y material lipoproteico (exudados duros). También se producen cambios en la red vascular como duplicaciones, tortuosidades venosas, oclusiones y estrechamientos arteriolas ^{159, 164, 165}. La retinopatía diabética se divide clásicamente en no proliferativa y proliferativa. En esta última la alteración del endotelio, los pericitos y la membrana basal y un aumento de la leucostasis acaban desembocando en una oclusión capilar que produce isquemia, e intenta ser compensada por una neovascularización anómala de origen venuloso, mediada por factores como el factor de crecimiento endotelial ^{172,173}.

En la actualidad hay numerosas clasificaciones para la retinopatía diabética. La clasificación propuesta por el *Early Treatment Diabetic*

Retinopathy Study (ETDRS) ^{174, 175} no se utiliza en la práctica clínica debido a su complejidad. Por este motivo un grupo de expertos propuso en el año 2002 una nueva clasificación para la retinopatía diabética de manejo más fácil, la “Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía y del Edema Macular Diabético” ¹⁷⁶, de la que se ha realizado una adaptación recientemente ¹⁷⁷.

La clasificación propuesta por Wong ¹⁶⁸ divide la retinopatía en tres grados: leve, moderada y maligna. Está basada en la fuerza de asociación de las lesiones con diversas alteraciones sistémicas y enfermedades, y puede aplicarse tanto para retinopatía hipertensiva como diabética.

De cualquier forma, los efectos de la glucosa y la presión arterial en la microvasculatura de retina son graduales y continuos, por lo que las definiciones actuales de la retinopatía diabética e hipertensiva son arbitrarias.

5.5.- Prevalencias de las retinopatías hipertensiva y diabética.

La retinopatía hipertensiva y la retinopatía diabética son, respectivamente, la segunda y la primera causa de enfermedad vascular retiniana ¹⁷⁸. Desde hace 30 años la mejora en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial ha supuesto una disminución de la frecuencia y la severidad de las alteraciones retinianas en pacientes hipertensos ¹³². Cuatro grandes estudios poblacionales han examinado la asociación entre retinopatía e hipertensión (*Tabla 4*) encontrando distintas prevalencias de las alteraciones vasculares de la retina ^{129, 130, 132, 179, 180}.

Tabla 4.- Características generales y prevalencia de las lesiones vasculares de la retina en estudios poblacionales.

Estudio	Nº de pacientes	Rango de edad	Pacientes con hipertensión *	Cambios de la retina		
				Estrechamiento arteriolar focal (%)†	Cruces arteriovenosos † (%)	Hemorragias y exudados (%)
CHS (<i>Cardiovascular health study</i>) ¹⁷⁹	2056	69-97	1424 (59 %)	9,6	7,6	8,3
BDES (<i>Beaver Dam eye study</i>) ¹³²	4311	43-84	1479 (34%)	13,5	2,2	7,8
ARIC (<i>Atherosclerosis risk in communities</i>)‡ ¹⁸⁰	10 358	48-73	4595 (44%)	14,9	14,3	7,0
BMES (<i>Blue Mountains eye study</i>) ¹²⁹	3614	43-86	1656 (46%)	7,9	8,9	No informado
BMES (<i>Blue Mountains eye study</i>) ¹³⁰	3275	≥49	1447 (44%)	No informado	No informado	9,9

* Hipertensión: incluye uso de medicamentos antihipertensivos, historia de hipertensión, presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg en CHS y ARIC, $\geq 160/95$ mm Hg en BDES y BMES. † Usadas distintas definiciones. ‡ Incluye pacientes con diabetes.

La prevalencia de la retinopatía diabética aumenta con la duración de la diabetes. El *Australian Diabetes, obesity and lifestyle study* (AusDiab) ¹⁸¹ mostró que la prevalencia de la retinopatía diabética es inferior al 10 % en aquellos con duración de la diabetes menor de 5 años, pero mayor del 50 % en aquellos con 20 o más años de evolución de la enfermedad. El *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR)^{182, 183}, un estudio poblacional, encontró una prevalencia de retinopatía diabética que aumentó desde el 17 % en diabetes tipo 1 de menos de 5 años de evolución hasta casi el 100 % en aquellos con una evolución de más de 15 años. Para la diabetes tipo 2 el rango fue desde el 29 % al 78 %, respectivamente. El estudio UKPDS-30 ¹⁵⁰ ha estimado una prevalencia de retinopatía en los diabéticos del 35-39 %. Otros estudios indican una prevalencia mayor: del 50,1 % para los

diabéticos tipo 2 ¹⁸⁴, y del 54,2 % para los diabéticos tipo 1 ¹⁴⁵. En España se han realizado varios estudios regionales y locales ^{185, 186}. En Extremadura la prevalencia de retinopatía diabética es del 37,5 %, siendo del 50,7 % en diabetes tipo 1 y del 34,5 % en tipo 2. La prevalencia en Galicia es del 44,7 %. Otros autores han encontrado cifras que fluctúan entre el 20,9 % de Valladolid y el 73,3 % de Granada, pasando por el 25,8 % de Navarra o el 39 % de Tarragona. En los países nórdicos se han encontrado cifras de prevalencia elevadas: en Suecia se detecta en el 47 % de los diabéticos tratados con insulina y en el 17 % del resto, en Dinamarca en el 70 %. En Australia la prevalencia se estima en un 32,4 % ¹⁸⁷.

Por otro lado varios estudios han mostrado que los cambios vasculares de la retina son comunes en la población general, con unas tasas de prevalencia poblacional del 5-10 %, siendo del 2,6 a 8,6 % entre los que no tienen diabetes o hipertensión arterial ^{130-132, 139-141, 181}. Estudios prospectivos a 5 años han demostrado que hasta el 10 % de las personas de edad ≥ 40 años sin diabetes pueden desarrollar estos signos de retinopatía aislados, que además pueden ser transitorios ^{133, 155, 188}.

5.6.- El índice arteriovenoso de la retina.

En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos para medir objetivamente el calibre vascular retiniano, gracias a la fotografía digital y a la tecnología de procesamiento de imágenes ^{139, 189-192}. Un hecho clave fue el desarrollo por Parr, Hubbard y colaboradores ^{139, 193, 194} de técnicas para medir

el calibre vascular retiniano a partir de fotografías. Estas técnicas tenían el inconveniente de ser dependientes de la escala y de estar influidas por el número de vasos medidos, siendo perfeccionadas después por Knudston ¹⁹⁵, lo que condujo al desarrollo del concepto de índice arteriovenoso propuesto ya por Wagener *et al.* ¹⁹⁶. Los principales estudios sobre alteración vascular de la retina y enfermedad cardiovascular han usado métodos basados en esta técnica, utilizándolos para medir los diámetros de arteriolas y vénulas y para calcular con ellos el índice arteriovenoso.

El índice arteriovenoso de la retina (IAV), en realidad arterioloventuloso, es una razón calculada dividiendo el diámetro arteriolar entre el venuloso, y sigue una distribución normal en la población ¹³⁹. Su uso permite compensar la amplia gama de diámetros de los vasos de la retina de la población y ofrece cierta protección contra la magnificación de la imagen debido a alteraciones de la refracción en los individuos, la aparente ampliación del calibre de los vasos (consecuencia de enfoques fotográficos deficientes o de la escasa claridad de los medios oculares), y contra las diferencias entre observadores en la determinación precisa del borde de los vasos ¹⁹⁷. Se han analizado distintas maneras de calcular el índice arteriovenoso: usando la anchura media de arteriolas y vénulas, la suma de los diámetros de arteriolas y vénulas y la suma de los cuadrados de los diámetros de los vasos. Un estudio ha señalado como el mejor método el cálculo del IAV mediante la suma de cuadrados de los diámetros vasculares ¹⁹⁸.

5.7.- Técnicas para la evaluación del fondo de ojo en hipertensos y diabéticos.

Existen cuatro técnicas fundamentales para la valoración del fondo de ojo¹²⁵:

- **Oftalmoscopia indirecta:** consiste en la visualización de la retina en forma de imagen invertida a través de lentes. Realizada por oftalmólogos, permite una visión completa de la retina, aunque requiere experiencia en su manejo por ser una técnica compleja. Es la técnica de referencia para el diagnóstico de retinopatía diabética¹⁹⁹, pero en la práctica clínica presenta varios problemas: sensibilidad baja (34-50 %), necesidad de midriasis farmacológica y duración excesiva de la exploración, en torno a 30-45 minutos. Estas características le restan viabilidad como método de cribado de la retinopatía en la población diabética y/o hipertensa.

- **Oftalmoscopia directa:** Es el método habitualmente empleado para el cribado, al alcance del médico de familia. Debe realizarse con dilatación pupilar. Un estudio encontró una sensibilidad para el diagnóstico de retinopatía diabética del 63 % en médicos de atención primaria y 79 % en oftalmólogos²⁰⁰, pero incluso en manos de oftalmólogos con experiencia es menos sensible que la fotografía para la detección de lesiones de la retinopatía²⁰¹. Los cambios en los calibres vasculares son difíciles de precisar con el oftalmoscopio clínico, quedando el estudio habitualmente sesgado por la apreciación subjetiva del observador, lo que le confiere teóricamente escasa reproducibilidad¹⁹⁶. Una revisión sistemática sobre el valor de la funduscopia en hipertensos no ha encontrado ningún estudio de reproducibilidad para la funduscopia directa²⁰².

- **Angiografía con fluoresceína:** se trata de una retinografía realizada tras la administración de fluoresceína sódica endovenosa. Permite obtener imágenes excelentes del árbol vascular, pero su agresividad, elevado coste y posibilidad de reacciones adversas limita su uso ¹⁷³. Es obligada su realización antes de la fotocoagulación para delimitar con mayor exactitud las lesiones.

- **Retinografía fotográfica:** obtención de fotografías del fondo de ojo mediante diversas técnicas. Permite la interpretación por varios profesionales. Recientemente se han comercializado cámaras que realizan retinografías digitales sin dilatar la pupila, útiles en programas de telemedicina por la posibilidad de remisión de las imágenes desde atención primaria a un oftalmólogo consultor.

Los principales estudios sobre alteración vascular de la retina y enfermedad cardiovascular han utilizado métodos basados en esta técnica, empleándolos para medir los diámetros arteriolares y venulosos y para calcular con ellos el índice arteriovenoso. En los estudios ARIC ¹³⁹, CHS ¹⁷⁹, BMES ¹⁹⁰, BDES ¹⁹², Ausdiab ²⁰³ y Rotterdam ²⁰⁴ se tomaron fotografías de la retina (en película o digital) de un solo ojo o ambos ojos, centradas en el disco óptico y la mácula. Los estudios BDES ¹⁹² y BMES ¹⁹⁰ utilizaron una cámara Zeis FF3 y campos de 30°, los estudios ARIC ¹³⁹ y CHS ¹⁷⁹ una cámara Canon CR6-45NM con campos de 45°, el estudio AusDiab ²⁰³ una cámara Canon CR45UAF con campos de 45°, y el estudio de Rotterdam ²⁰⁴ una Topcon CVR-SS2 con campos de 20°. En BDES, BMES, AusDiab y Rotterdam se tomaron imágenes estereoscópicas, en ARIC y CHS imágenes únicas. En el estudio AusDiab se obtuvieron directamente imágenes digitales, mientras que en los otros estudios se digitalizaron diapositivas en color o transparencias mediante un escáner.

Los estudios BDES, BMES, y el de Rotterdam realizaron las fotografías de la retina tras midriasis farmacológica, mientras que los estudios ARIC, AusDiab, y CHS tomaron fotografías sin midriasis. El estudio de Rotterdam utilizó la fotografía con la imagen de mejor calidad de uno de los ojos para medir el calibre de los vasos retinianos, en todos los otros estudios se utilizó un ojo predefinido, normalmente el derecho, para la medida del calibre de los vasos de la retina, que fue sustituido por la medida del ojo contralateral si la imagen del primer ojo no era utilizable. En el estudio de Rotterdam ²⁰⁵, en una submuestra aleatoria de 100 participantes, no se encontró diferencias entre las medidas de ambos ojos de cada paciente.

En los estudios citados las fotografías del disco óptico fueron valoradas por evaluadores específicamente formados, enmascarados para las características de los participantes. Se midieron los diámetros de todas las arteriolas y vénulas presentes en el área circular comprendida entre 0,5 y 1 diámetros de disco óptico desde el borde de la papila, con la asistencia de un programa informático, utilizando el canal verde de la imagen digital para mejorar el contraste de los vasos frente al epitelio pigmentario de la retina. Los estudios BDES, BMES y ARIC emplearon una versión de este software para medir el calibre de los vasos de la retina, mientras que los estudios AusDiab, el CHS y el de Rotterdam, utilizaron una versión posterior del mismo *software*.

Una revisión sistemática ha estudiado la concordancia interobservador de la retinografía fotográfica para la detección de las lesiones vasculares de la retina ²⁰² (*tabla 5*), encontrando un valor de *kappa* bajo o medio para el estrechamiento arteriolar y los cruces arteriovenosos y excelente para

Introducción.

hemorragias y exudados. Utilizando un método informático para calcular el IAV se obtuvo un valor de *kappa* aceptable (0,7-0,8).

Tabla 5.- Estadísticos *kappa* para retinopatía en los diferentes estudios.

Tipo de estudio y alteración valorada	K no ponderado	K ponderado
Cualquier retinopatía		
Sharp <i>et al.</i> ¹²⁸	0,72- 0,75	No informado
Hemorragias y exudados		
ARIC ¹⁸⁹	0,76	0,76
CHS ¹³¹	0,88	No informado
BMES ¹³⁰	0,90	No informado
Cruces arteriovenosos		
ARIC ¹⁸⁹	0,59	0,56
CHS ¹³¹	0,43	No informado
Estrechamiento arteriolar focal		
ARIC ¹⁸⁹	0,39	0,29
CHS ¹³¹	0,31	No informado
IAV		
ARIC ¹⁸⁹	0,73	0,79
CHS ¹³¹	0,81	No informado
BMES ¹²⁷	No informado	0,75

ARIC: *Atherosclerosis Risk In Communities Study*; CHS: *the Cardiovascular Health Study*, BMES: *Blue Mountains Eye Study*; IAV: índice arteriovenoso.

Existen otros métodos basados en la retinografía. La microdensitometría²⁰⁶ ha demostrado una buena reproducibilidad intra e interobservador para el diagnóstico de IAV alterado. El método de Tramontan²⁰⁷ es totalmente automático para la detección de los vasos de la retina y su clasificación como

arteriolas o vénulas, tiene un coeficiente de correlación de 0,88 al comparar con el método manual.

Mediante el método de Pose-Reino *et al.*²⁰⁸ se obtienen fotografías digitales de campos de 50 °, se determinan los calibres de los vasos que cruzan una determinada serie de círculos concéntricos a partir del disco óptico y se calcula el IAV automáticamente a partir de esas medidas. El método Sirius²⁰⁹ está basado en el uso de *snakes* o contornos activos, superficies poligonales que evolucionan en la imagen hasta alcanzar los bordes de un objeto de interés. Tras midriasis farmacológica se realizan fotografías digitales de ambos ojos y el observador indica el centro del nervio óptico y el perímetro de busca. Una vez calculado el diámetro de los vasos el programa permite indicar cuáles se utilizarán para el cálculo del IAV. Mejora el método de Pose-Reino anterior en sensibilidad en la detección de vasos y en reducción de falsos positivos.

Varios trabajos han evaluado la utilidad de la retinografía digital en el cribado de retinopatía diabética^{210, 211} y en la búsqueda de otras alteraciones oculares²¹². Su sensibilidad y especificidad se han comparado con la técnica de referencia, obteniendo una buena correlación con la clasificación ETDRS para la retinopatía diabética y moderada para el edema macular diabético^{213, 214}. Diferentes estudios han concluido que la retinografía sin midriasis es útil en el cribado de la retinopatía diabética²¹⁵⁻²¹⁷.

- **Otras técnicas:** de desarrollo reciente como la oftalmoscopia láser, con una sensibilidad en la detección de retinopatía diabética del 83,6 %, similar a la conseguida mediante análisis de fotografía de fondo de ojo²¹⁸.

6.- Retinopatía y riesgo cardiovascular.

6.1.- La retinopatía en el proceso de deterioro cardiovascular.

La retinopatía diabética tiene entidad clínica propia que hace fundamental su cribado, ya que tiene tratamiento específico mediante fotocoagulación con láser ¹⁷³. La detección de retinopatía hipertensiva, sin embargo, tiene importancia fundamentalmente por su asociación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Aunque la presencia de retinopatía se asoció ya en estudios pioneros como los de Keith ¹⁷¹ o Breslin ²¹⁹ con una disminución de la supervivencia, no existe unanimidad sobre dónde situarla dentro del *continuum* del deterioro cardiovascular. Diversos estudios poblacionales han encontrado asociaciones entre la presencia de retinopatía y diversos factores de riesgo cardiovascular, lesiones orgánicas subclínicas y enfermedades cardiovasculares (*Tablas 6-11*). Su presencia, por tanto, implicaría un aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, debido a la disparidad de hallazgos y a la ausencia de un método objetivo, reproducible y accesible para su valoración, las distintas guías internacionales para el control de la hipertensión arterial y la prevención de la enfermedad vascular difieren en cuanto a la relevancia que se debe atribuir a las lesiones en el fondo de ojo, principalmente en sus estadios iniciales. A estos estadios pertenecen los estrechamientos arteriulares y las dilataciones venulosas, que son además las lesiones más habitualmente observadas actualmente debido a la mejora en el control de la hipertensión arterial y la diabetes.

Tabla 6.- Asociación de la retinopatía avanzada con diversas entidades clínicas.

Entidad clínica asociada a retinopatía	Estudio
Factores de riesgo cardiovascular	
Presión arterial elevada actual	BDES ¹³² , BMES ^{129, 130} , CHS ¹⁷⁹ , ARIC ¹³⁹ , Funagata ¹⁴¹ , Hoorn ^{140, 220}
Alteración de la tolerancia a glucosa Diabetes e hiperglucemia	Funagata ¹⁴¹ , AusDiab ¹⁸⁸ , WESDR ^{182, 221} , Hoorn ^{140, 220} , DCCT ¹⁴³ , UKPDS ¹⁴⁴
Obesidad	Funagata ¹⁴¹ , Hoorn ^{140, 220} , DCCT ²²² , UKPDS ²²³
Hiperlipidemia	Hoorn ^{140, 209} , ETDRS ²²⁴ , WESDR ²²⁵
Marcadores de inflamación y disfunción endotelial	Hoorn ¹⁵²
Hiperhomocisteinemia	Hoorn ²²⁶
Lesiones orgánicas subclínicas	
Aumento del grosor íntima-media carotídeo, placa	ARIC ²²⁷ , CHS ¹³¹
Rigidez carotídea y aumento del grosor íntima-media	Chennai ²²⁸
Enfermedades cardiovasculares	
Infarto cerebral	CHS ¹³¹ , ARIC ²²⁹
Cardiopatía isquémica	CHS ¹³¹
Disfunción renal	ARIC ²³⁰ , CHS ²³¹

BDES: *Beaver Dam Eye Study*; BMES: *Blue Mountains Eye Study*; CHS: *the Cardiovascular Health Study*; ARIC: *Atherosclerosis Risk In Communities study*; AusDiab: *Australian Diabetes, obesity and lifestyle study*; WESDR: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*; DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*; UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

Tabla 7.- Aumento del riesgo de patología por presencia de retinopatía.

Entidad clínica que predice de manera independiente	Estudio	Años de estudio	OR/ RR
Diabetes	AusDiab ²³² ; ARIC ¹⁶³	3; 5	2,66; 2,3 sólo si historia familiar de diabetes.
Ictus	ARIC ²³³ ; BMES ²³⁴	5; 7	4,9; 1,7-2,7
Enfermedad coronaria	LRC-CPPT ¹³⁶	7,8	2,1
Mortalidad coronaria y por ictus	BDES ²³⁵ ; Hoorn ²³⁶	10; 10,7	1,8; 1,75-2,20
Insuficiencia cardiaca congestiva	ARIC ²³⁷	7	2,98
Disfunción renal	ARIC ²³⁰ CHS ²³¹	7 4	2-2,7 2,84-3,2
En diabetes mellitus tipo 1: angina, ictus, angina, infarto de miocardio, nefropatía	WESDR ^{238, 239}	20	0,7-3,2

OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo; AusDiab: *Australian Diabetes, obesity and lifestyle study*; ARIC: *Atherosclerosis Risk In Communities study*; BMES: *Blue Mountains Eye Study*; LRC-CPPT: *Lipid Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial*; BDES: *Beaver Dam Eye Study*; CHS: *the Cardiovascular Health Study*; WESDR: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*.

Tabla 8.- Asociación del estrechamiento arteriolar de la retina con diversas entidades clínicas.

Entidad clínica asociada a estrechamiento arteriolar de la retina	Estudio*
Factores de riesgo cardiovascular	
Edad	WESDR ²⁴⁰
Presión arterial elevada actual	BDES ¹³² , ARIC ^{123,139, 156, 241} , CHS ¹⁷⁹ , BMES ¹²⁹ , Rotterdam ¹⁷⁰ , Funagata ¹⁴¹ , WESDR ²⁴⁰ , MESA ¹³⁷
Presión arterial elevada previa	ARIC ^{135, 127} , CHS ¹⁷⁹
Obesidad	ARIC ²⁴¹
Índice de masa corporal	ARIC ¹⁵⁶
Circunferencia abdominal	ARIC ¹⁵⁶
Menor actividad física	ARIC ¹⁵⁶
Trigliceridemia	ARIC ¹⁵⁶
Colesterol-HDL bajo	ARIC ²⁴¹
Tabaquismo	WESDR ²⁴⁰
Marcadores sistémicos de inflamación	ARIC ¹³⁴
Lesión orgánica subclínica	
Grosor íntima-media carotídeo aumentado, placa carotídea	Rotterdam ¹⁷⁰
Placa carotídea	ARIC ¹³⁴
Rigidez carotídea	ARIC ²⁴²
Enfermedad cardiovascular o renal	
Infarto cerebral definido mediante resonancia magnética	ARIC ²²⁹
Enfermedad renal	ARIC ²³⁰

* Todos los estudios salvo Funagata y MESA han utilizado el índice arteriovenoso.

WESDR: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*; BDES: *Beaver Dam Eye Study*; ARIC: *Atherosclerosis Risk In Communities study*; CHS: *the Cardiovascular Health Study*; BMES: *Blue Mountains Eye Study*; MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*.

Tabla 9.- Aumento del riesgo de patología por presencia de estrechamiento arteriolar o disminución del IAV de la retina.

Entidad clínica que predice de manera independiente	Estudio*	Años de estudio	OR/RR
Hipertensión arterial	ARIC ¹⁵⁶ ,	3;	1,62;
	BMES ¹⁵⁷ ,	5;	2,6; 2,4;
	BDES ¹⁵⁹ ,	10;	1,82;
	Rotterdam ¹⁵⁸ .	6,6	1,38.
Diabetes	BDES ¹⁶⁶ ,	10;	1,53 (3,41 si
	ARIC ¹⁶⁵	3,5	HTA); 1,71
Enfermedad coronaria	LRC-CPPT ¹³⁶ ,	7,8;	2,9;
	ARIC ²⁴³ ,	3,5;	1,5, (sólo en
	CHS ²⁴⁴	5	mujeres); 2
Mortalidad cardiovascular	BDES ²³⁵	10	1,9
Amputación de miembro inferior en diabetes tipo 1	WESDR ²⁴⁵	20	1,89 (general); 3,56 (focal)

*Todos los estudios salvo LRC-CPPT han utilizado el índice arteriovenoso (IAV). OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo; ARIC: *Atherosclerosis Risk In Communities study*; BMES: *Blue Mountains Eye Study*; BDES: *Beaver Dam Eye Study*; LRC-CPPT: *Lipid Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial*; CHS: *the Cardiovascular Health Study*; WESDR: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*.

Tabla 10.- Asociación de la dilatación venulosa de la retina con diversas entidades clínicas.

Entidad clínica asociada a engrosamiento venuloso de la retina	Estudio
Factores de riesgo cardiovascular	
Edad	WESDR ²⁴⁰
Presión arterial	WESDR ²⁴⁰
Hiperglucemia	Rotterdam ¹⁷⁰ , MESA ¹³⁷
Índice de masa corporal	WESDR ²⁴⁰
Obesidad	Rotterdam ¹⁷⁰ , MESA ¹³⁷ , BMES ²⁴⁶
Hipercolesterolemia	Rotterdam ¹⁷⁰
Colesterol-LDL alto	MESA ¹³⁷
Colesterol-HDL bajo	MESA ¹³⁷
Hipertrigliceridemia	MESA ¹³⁷
Tabaquismo	Rotterdam ¹⁷⁰ , WESDR ²⁴⁰ , MESA ¹³⁷
Marcadores sistémicos de inflamación	BDES ²⁴⁷ , MESA ¹³⁷ , Rotterdam ¹⁷⁰
Marcadores de disfunción endotelial	MESA ¹³⁷
Lesiones orgánicas subclínicas	
Grosor íntima-media carotídeo aumentado	Hoorn ²⁴⁸
Placa carotídea	Rotterdam ¹⁷⁰
Índice tobillo-brazo bajo	Rotterdam ¹⁷⁰
Severidad de retinopatía	WESDR ²⁴⁰

WESDR: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*; MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*; BMES: *Blue Mountains Eye Study*; BDES: *Beaver Dam Eye Study*.

Tabla 11.- Aumento del riesgo de patología por presencia de dilatación venulosa de la retina.

Entidad clínica que predice de manera independiente	Estudio	Años de estudio	OR /RR
Glucemia basal alterada	Rotterdam ¹⁶⁴	3	1,13
Diabetes mellitus	Rotterdam ¹⁶⁴	3	1,09
Obesidad	BMES ²⁴⁶	5	1,8
Ictus	CHS ²⁴⁴ , Rotterdam ²⁰⁵	5; 8,5	2,2; 1,12
Enfermedad coronaria	CHS ²⁴⁴	5	3
Progresión de enfermedad cerebral de pequeños vasos	Rotterdam ²⁰⁴	3,3	1,59-1,72
Insuficiencia renal en diabetes tipo 1	WESDR ²⁴⁹	16	1,51

OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo. BMES: *Blue Mountains Eye Study*; CHS: *the Cardiovascular Health Study*; WESDR: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*.

Las guías americanas basadas en el *Joint Nacional Committee-7*⁴⁶ consideran la retinopatía lesión de órgano diana, si bien no se matiza el grado a partir del cual se establece que hay lesión, es decir, si es suficiente que haya alteración de los diámetros vasculares o es necesario que haya exudados y hemorragias. La guía de la *British Hypertension Society* de 2004²⁵⁰, la de la Organización Mundial de la Salud y la de la Organización Internacional de hipertensión arterial²⁵¹ consideran la presencia de exudados, hemorragias y edema de papila como lesión de órgano diana. La Guía de la SEH-SEC y la de la SEH-LELHA^{1, 88} no incluyen la retinopatía en fase de vasculopatía como lesión orgánica subclínica del hipertenso y consideran que la presencia de retinopatía avanzada una condición clínica asociada grave, como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal o el infarto de miocardio, insistiendo en la necesidad de encontrar un método objetivo y reproducible de valorar los cambios en los diámetros de la microcirculación retiniana².

6.2.- Asociación de la retinopatía con los factores de riesgo cardiovascular.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones vasculares de la retina destacan, como he comentado, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. La hipertensión parece afectar preferentemente al calibre de las arteriolas retinianas ²⁵², mientras que un mayor calibre venuloso se asocia a la presencia de la retinopatía diabética ^{164, 240}. El estrechamiento arteriolar generalizado se considera un signo precoz de la retinopatía hipertensiva ^{168, 253, 254}. Estudios recientes con medidas objetivas del calibre vascular retiniano han demostrado la disminución del calibre de las arteriolas retinianas al aumentar la presión arterial, en diferentes poblaciones y grupos de edad ^{127, 137, 139, 141, 170, 179, 255}.

Los hallazgos de numerosos estudios permiten especular que las alteraciones vasculares de la retina, además de asociarse a los niveles elevados de presión arterial y a la alteración del metabolismo de la glucosa, también son consecuencia de la interacción de otros factores de riesgo cardiovascular (*tablas 6, 8, 10*). La presencia de retinopatía se ha asociado en varios estudios a la hiperlipidemia ^{140, 224, 225, 209}, y los niveles altos de colesterol en diabéticos se han asociado a la presencia de exudados duros ^{143, 184, 224, 225}. En los pacientes tratados con atorvastatina se ha observado una menor presencia de exudados duros y edema diabético ²⁵⁶. Otros datos sugieren que la terapia de disminución de lípidos también puede reducir la retinopatía en diabéticos ²⁵⁷. La retinopatía se ha asociado al índice de masa corporal elevado y a la obesidad ^{141, 140, 220, 222, 223}. En niños de 6-8 años, un mayor calibre

venuloso de la retina también se asoció con un mayor índice de masa corporal ²⁵⁸, lo que sugiere que el calibre venuloso de la retina puede estar influido por trastornos metabólicos en los primeros años de vida. El aumento del diámetro venuloso de la retina también se ha ligado al síndrome metabólico y sus componentes ^{137, 170, 241}. Por último la retinopatía también se ha asociado a marcadores de inflamación (proteína C reactiva y molécula de adhesión intercelular soluble-1) y disfunción endotelial ¹⁵² e hiperhomocisteinemia en diabéticos ²²⁶.

El estudio ARIC ¹⁵⁶ encontró asociación del estrechamiento arteriolar con un mayor índice de masa corporal, un mayor índice cintura-cadera, una menor actividad física, y una trigliceridemia más elevada; también con la obesidad ²⁴¹ y los niveles de colesterol-HDL bajos ²⁴¹. Además halló asociación de las arteriolas estrechas con algunos marcadores sistémicos de inflamación (recuento de leucocitos, fibrinógeno, albúmina baja), y de la presencia de cruces arteriovenosos con marcadores de disfunción endotelial (factor von Willebrand y factor VIII) ¹³⁴. El estudio WESDR ²⁴⁰ encontró asociación del estrechamiento arteriolar con la edad, el índice de masa corporal y el tabaquismo.

La dilatación de las vénulas de la retina se ha asociado en el estudio WESDR ²⁴⁰ con la edad, la obesidad y el tabaquismo. El estudio Rotterdam ¹⁷⁰ ha encontrado asociación de un mayor diámetro venuloso con la hipercolesterolemia total, el colesterol-HDL bajo, la obesidad, el tabaquismo y algunos marcadores sistémicos de inflamación (recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular); el estudio MESA ¹³⁷ con la obesidad, la hipertrigliceridemia, los niveles altos de colesterol-LDL y bajos de colesterol-

HDL y diversos marcadores de inflamación sistémicos y de disfunción endotelial. El estudio BDES ²⁴⁷ la encontró con marcadores sistémicos de inflamación (niveles bajos de albúmina y folato).

Como ya he señalado la presencia de retinopatía se ha relacionado con el desarrollo posterior de HTA y DM, pero también de obesidad (*tablas 7, 9, 11*). En el estudio BMES ²⁴⁶, un mayor calibre venuloso se asoció con la incidencia a cinco años de la obesidad entre los individuos de peso normal al inicio del estudio, con OR = 1,8 (IC 95 %: 1,0 a 3,1) comparando los quintiles mayor y menor de calibre venuloso.

6.3.- Asociación de la retinopatía con las lesiones orgánicas subclínicas.

6.3.1.- Asociación de la retinopatía con las lesiones vasculares subclínicas.

6.3.1.1.- Grosor íntima-media carotídeo alterado y presencia de placas carotídeas.

El estudio ARIC ²²⁷ encontró asociación entre la presencia de retinopatía y el aumento del grosor íntima-media (GIM) carotídeo en pacientes diabéticos. También ha hallado asociación del IAV con la rigidez carotídea ²⁴² y con la presencia de placas ateroscleróticas ¹³⁴, pero no con otros signos de arteriosclerosis clínica o subclínica.

El estudio CHS ¹³¹ halló relación entre la presencia de retinopatía avanzada y la presencia de placa carotídea (OR = 1,9), y el incremento del GIM en la carótida común e interna (OR = 2,3 y 1,8; cuarto cuartil vs. primero, respectivamente). Sin embargo no encontró asociación del estrechamiento arteriolar o los cruces arteriovenosos con la alteración en carótida.

El estudio Rotterdam ¹⁷⁰ describe la relación del estrechamiento arteriolar de la retina y el IAV con el aumento de grosor íntima-media carotídeo y la presencia de placas, pero no con otras localizaciones sistémicas de aterosclerosis. También halló asociación entre la dilatación venulosa y la presencia de placas. Otro estudio también ha observado asociación entre el aumento del grosor íntima-media carotídeo y la dilatación venulosa, pero tras ajustar por distintos factores de riesgo cardiovascular esta asociación no fue significativa ²⁴⁸. El estudio de Chennai ²²⁸ encontró asociación entre la presencia de retinopatía diabética y el aumento del GIM carotídeo.

Una investigación realizada en personas sanas de edad media ha descrito la relación entre el IAV y la rigidez carotídea ²⁴².

El estudio *Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension* (ETODH) ²⁵⁹, ha hallado en pacientes con retinopatía avanzada una prevalencia de GIM aumentado del 69 %, y de placas carotídeas del 67 %, siendo del 44 % y 47 % respectivamente en pacientes sin ella. Al hacer un análisis multivariante la retinopatía avanzada se asoció a la presencia de GIM patológico (OR = 2,9) y de placas carotídeas (OR = 2,8). Masaidi *et al.* en un estudio realizado en hipertensos encontraron asociación inversa entre el IAV y el GIM ($r = -0,12$; $p = 0,02$). Sin embargo no encontraron diferencias significativas entre los distintos

cuartiles de IAV. Tras un análisis multivariante no encontraron correlaciones independientes entre GIM e IAV ²⁶⁰.

6.3.1.2.- Velocidad de onda de pulso alterada.

En diabéticos tipo 2 el aumento de la rigidez aórtica estimada mediante velocidad de onda de pulso (VOP) se ha asociado de manera independiente en dos estudios a la presencia de retinopatía, no encontrándose esta relación para arterias periféricas ^{261, 262} (OR = 3,83; IC 95%: 2,24 a 6,56; OR= 1,21; IC 95%: 1,07 a 1,3; respectivamente).

6.3.1.3.- Índice tobillo- brazo alterado.

El estudio Rotterdam ¹⁷⁰ ha encontrado una relación inversa entre el diámetro venuloso de la retina y el índice tobillo- brazo (ITB).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha encontrado un ITB menor en los que padecen retinopatía comparado con los que no ($0,91 \pm 0,18$ vs $1,06 \pm 0,1$; $p = 0,005$). La sensibilidad y especificidad de un ITB $< 0,9$ para la retinopatía fueron del 39,1 % y el 93 %, respectivamente ²⁶³.

6.3.2.- Asociación de la retinopatía con la lesión cardiaca subclínica: Hipertrofia ventricular izquierda.

Pose-Reino *et al.* ²⁶⁴ han encontrado relación inversa entre el IAV y el índice de masa ventricular izquierda, sugiriendo una relación con la hipertrofia

ventricular izquierda (HVI), pero no con microalbuminuria. La retinopatía avanzada también se ha asociado a HVI en otros estudios ²⁶⁵⁻²⁶⁸. El estudio ETODH ²⁵⁹, realizado en hipertensos, encontró una prevalencia de HVI de 57 % en pacientes con retinopatía avanzada (hemorragia, exudados blandos, papiledema), y de 25 % en pacientes sin retinopatía avanzada. Al hacer un análisis multivariante con regresión logística la retinopatía avanzada se asoció a HVI (OR = 4).

Masaidi *et al.* ²⁶⁰, en un estudio realizado en hipertensos, encontraron asociación inversa entre el IAV y el índice de masa ventricular izquierda ($r = -0,15$; $p = 0,002$). Sin embargo no encontraron diferencias significativas entre los distintos cuartiles de IAV. En el análisis multivariante no hallaron asociación entre el índice de masa ventricular izquierda y el IAV.

6.3.3.- Asociación de la retinopatía con la lesión renal subclínica: índice albúmina-creatinina, filtrado glomerular.

Los resultados de la relación de la función renal con el IAC también son contradictorios. Así, Sabanayagam *et al.* ²⁶⁹ en el *Singapore Prospective Study Program*, encuentran que los cambios microvasculares de la retina podrían incrementar la enfermedad renal crónica en hipertensos, y los mismos autores en el *Beaver Dam Chronic Kidney Disease study* ²⁷⁰ concluyen que los resultados obtenidos no apoyan la asociación de los diámetros de los vasos retinianos con la tasa de filtrado glomerular.

Un estudio prospectivo a diez años encontró una mayor incidencia de retinopatía proliferativa en diabéticos con microalbuminuria persistente ²⁷¹. Otros estudios también han encontrado relación entre la presencia de retinopatía y microalbuminuria ^{266, 272}. El estudio ETODH ²⁵⁹, realizado en hipertensos, encontró una prevalencia de microalbuminuria en pacientes con retinopatía avanzada del 19 %, siendo del 12 % en pacientes sin ella. Al hacer un análisis multivariante con regresión logística y tras ajustar por edad, índice de masa corporal, presión arterial, duración de la hipertensión, tratamiento antihipertensivo, hábito tabáquico y colesterolemia, la retinopatía avanzada no se asoció a microalbuminuria.

El estudio CHS ²³¹ ha encontrado asociación de la retinopatía con la alteración de la función renal en ancianos. Después de ajustar por diversos factores de riesgo cardiovascular los pacientes con retinopatía fueron más proclives a tener un incremento de los niveles de creatinina y un descenso del filtrado glomerular (OR= 3,20; IC 95%: 1,58 a 6,50; OR = 2,84; IC 95%: 1,56 a 5,16, respectivamente). No se encontró esta asociación con el estrechamiento arteriolar.

6.4.- Asociaciones de la retinopatía con las enfermedades cardiovasculares.

6.4.1.- Asociación de la retinopatía con la enfermedad vascular cerebral.

Existe una homología anatómica y fisiológica entre los vasos de la retina y los cerebrales, lo que confiere una gran utilidad al accesible estudio de la retina

Introducción.

como marcador del estado de la microvascularización cerebral ¹⁶⁹. Varios estudios basados en oftalmoscopia clínica directa han demostrado la relación entre la retinopatía avanzada y la enfermedad cerebrovascular ¹²⁶.

En el estudio ARIC ^{233, 273, 274} los pacientes que presentaban microaneurismas, hemorragias o exudados en sus retinas tuvieron una probabilidad entre 2 y 4 veces mayor de sufrir un ictus en los siguientes 3 años, independientemente de su presión arterial, lipidemia, consumo de cigarrillos y otros factores de riesgo cardiovascular. El estudio BMES obtuvo conclusiones similares ²³⁴.

El estudio CHS ¹³¹ relacionó también la retinopatía con la prevalencia de ictus y en un análisis multivariante tras ajustar por edad, sexo, raza, calibre arteriolar, presión arterial sistólica y diastólica, diabetes, glucemia, consumo de cigarrillos, colesterol-HDL y colesterol-LDL, encontró que los diámetros venulosos mayores se asociaban con la incidencia de ictus comparando los cuartiles de mayor diámetro con los de menor (RR = 2,20; IC 95%: 1,10 a 4,30) ²⁴⁴.

Ikram *et al.*, en el estudio de Rotterdam ²⁰⁵, al valorar si la disminución del IAV se asociaba a enfermedad cerebrovascular, encontraron asociación entre la dilatación venulosa de la retina y el riesgo de ictus (*hazard ratio* (HR) = 1,12; IC 95 %: 1,02 a 1,24, por incremento de una desviación estándar), ajustado por edad y sexo, e infarto cerebral (HR = 1,15; IC 95%: 1,02 a 1,29). El estrechamiento arteriolar no se asoció a estas enfermedades. También se encontró asociación con la progresión de la enfermedad cerebral de pequeños vasos ²⁰⁴.

Una reciente revisión sistemática ha estudiado la asociación entre el calibre de los vasos retinianos y el riesgo de ictus ²⁷⁵. Los investigadores combinaron los datos individuales de 20 798 personas libres de ictus pertenecientes a 6 estudios de cohortes: ARIC, Ausdiab, BDES, BMES, CHS y Rotterdam. Durante el seguimiento de 5-12 años, se registraron 945 (4,5%) ictus. Los grandes calibres venulosos de la retina predijeron accidente cerebrovascular (OR = 1,15; IC 95 %: 1,05 a 1,25; por aumento de 20 μ m de calibre), pero el calibre de las arteriolas retinianas no se asoció con un accidente cerebrovascular (OR = 1; IC 95%: 0,92 a 1,08). La inclusión del calibre venuloso de la retina en los modelos de predicción con factores tradicionales de riesgo de accidente cerebrovascular reasignó al 10,1% de las personas en situación de riesgo intermedio a diferentes categorías de riesgo, sobre todo menores.

Entre los pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio la retinopatía se ha asociado a alteración cognitiva ²⁷⁶, lesiones de sustancia blanca cerebral ²³³ y atrofia cerebral ²⁷⁷. Se ha encontrado un riesgo aun mayor de ictus entre los individuos que presentan simultáneamente retinopatía y atrofia demostrada por resonancia magnética ²³³. Asimismo existe asociación entre la presencia de retinopatía y la mortalidad por enfermedad vascular cerebral ²³⁵.

6.4.2.- Asociación de la retinopatía con la cardiopatía isquémica.

Estudios basados en oftalmoscopia clínica directa han encontrado asociación entre la retinopatía hipertensiva y los cambios electrocardiográficos de la cardiopatía isquémica ²¹⁹. También se encontró asociación con el grado de estenosis coronaria valorada mediante angiografía ²⁷⁸.

Duncan *et al.* ¹³⁶ concluyeron que la retinopatía hipertensiva en hombres confiere un riesgo doble de sufrir eventos isquémicos coronarios, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.

El estudio ARIC ²⁴³ ha encontrado una fuerte asociación entre el estrechamiento arteriolar generalizado de la retina y la coronariopatía en mujeres. Tras ajustar por diversos factores de riesgo cardiovascular, por cada disminución de una desviación estándar del IAV aumentó el riesgo de coronariopatía (RR = 1,37; IC 95 %: 1,08 a 1,72) e infarto de miocardio (RR = 1,50; IC 95 %: 1,10 a 2,04). Este hallazgo no se confirmó en hombres.

El estudio BDES ²³⁵, tras un seguimiento de 10 años, encontró asociación de la retinopatía avanzada con la mortalidad cardiovascular (cardíaca y cerebral) con OR de 1,80 (IC 95 %: 1,20 a 2,70). Para otras alteraciones esta asociación sólo se encontró en los más jóvenes, con OR de 2,70 (IC 95 %: 1,00 a 7,40) para estrechamiento arteriolar focal, 1,80 (IC 95 %: 0,80 a 4,50) para cruces arteriovenosos y 1,90 (IC 95 %: 1,20 a 2,90) para estrechamiento arteriolar generalizado, en personas de 43 a 74 años. Sin embargo en mayores de 75 las OR fueron de 1,10 (IC 95 %: 0,40 a 1,00).

En el estudio CHS ²⁴⁴ un mayor calibre venuloso de la retina se ha asociado a mayor incidencia de enfermedad cardíaca coronaria (OR= 3; IC 95%: 1,60 a 5,70, comparando el mayor con el menor cuartil de calibre venuloso) y también el menor calibre arteriolar (OR= 2; IC 95 %: 1,10 a 3,70, comparando el menor con el mayor cuartil de calibre arteriolar). Sus autores también señalan la relación existente entre la presencia de retinopatía

avanzada y la prevalencia de coronariopatía (OR = 1,70) e infarto de miocardio (OR = 1,70) ¹³¹.

El estudio Hoorn ²³⁶ ha hallado asociación entre la presencia de retinopatía y la mortalidad cardiovascular.

Un metanálisis reciente ha concluido que los cambios de los calibres vasculares de la retina se asocian independientemente con un mayor riesgo de eventos coronarios en las mujeres ²⁷⁹. El estudio se ha realizado con pacientes de los estudios ARIC, Ausdiab, BDES, BMES, CHS y Rotterdam. Encontraron una incidencia de 2219 (10 %) eventos coronarios a partir de 22 159 individuos con una edad media 62 años, libres de enfermedad coronaria al inicio de los estudios, seguidos durante 5-14 años. Los cambios del calibre de los vasos (vénulas retinianas más anchas y arteriolas más estrechas) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres pero no en los hombres, con HR ajustadas de 1,16 (IC 95 %:1,06 a 1,26) por 20 µm aumento de calibre venuloso y 1,17 (IC 95 %: 1,07 a 1,28) por 20 µm disminución del calibre de las arteriolas en las mujeres, y 1,02 (IC 95 %: 0,94 a 1,10) por 20 µm aumento de calibre venuloso y 1,02 (IC 95 %: 0,95 a 1,10) por 20 µm disminución del calibre de las arteriolas en los hombres. Las mayores HR se encontraron en las mujeres sin hipertensión o diabetes.

6.4.3.- Asociación de la retinopatía con la insuficiencia cardiaca congestiva.

En el estudio ARIC ²³⁷ la presencia de retinopatía avanzada se ha asociado a un mayor riesgo de padecer insuficiencia cardiaca congestiva,

independientemente de los antecedentes de cardiopatía isquémica, las cifras de presión arterial, la presencia de diabetes mellitus u otros factores de riesgo cardiovascular (RR= 2,98; IC 95 %: 1,50 a 5,92).

6.4.4.- Asociación de la retinopatía con la enfermedad renal.

El estudio ARIC ²³⁰ ha mostrado que los individuos que presentan retinopatía tienen el doble de riesgo de desarrollar enfermedad renal (OR = 2,00; IC 95%: 1,40 a 2,80), siendo esta asociación independiente de la presión arterial, la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. El riesgo aumenta ante la presencia de microaneurismas (OR = 2,00; IC 95 %: 1,30 a 3,10), hemorragias retinianas (OR = 2,60; IC 95 %: 1,60 a 4,00), exudados blandos (OR = 2,70; IC 95 %: 1,60 a 4,80) y cruces arteriovenosos (OR = 1,40; IC 95 %: 1,00 a 1,90). Está asociación también se encontró en pacientes sin hipertensión arterial ni diabetes.

El estudio WESDR ²⁴⁹ ha señalado a la dilatación venulosa como factor de riesgo para la aparición de proteinuria (RR = 1,53; IC 95%: 1,19 a 1,97; comparando cuartil cuarto vs. primero) y desarrollo de insuficiencia renal en diabetes tipo 1 (RR= 1,51; IC 95%: 1,05 a 2,17; comparando cuartil cuarto vs. primero). No ha encontrado asociación del diámetro arteriolar.

La existencia de proteinuria se ha asociado a un aumento del riesgo de desarrollar edema macular diabético en sujetos con diabetes tipo 1 ^{184, 280}.

OBJETIVOS

Objetivos.

1. Analizar las lesiones vasculares de la retina en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.
2. Valorar la fiabilidad y validez del *software AVIndex Calculator* para la determinación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina, en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.
3. Analizar la relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con la presión arterial y su ritmo circadiano, en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.
4. Analizar la relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con las lesiones orgánicas subclínicas, en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.
5. Analizar la relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con el riesgo cardiovascular, en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.

Objetivos.

METODOLOGÍA

Metodología.

1.- Diseño.

El estudio realizado es de tipo observacional, descriptivo y transversal. Incluye la validación de la herramienta de medida *AVIndex Calculator*.

2.- Ámbito de estudio.

Esta investigación se ha desarrollado en dos centros de salud urbanos de la ciudad de Salamanca, donde se imparte docencia de pregrado y postgrado, acogiendo tanto a alumnos de la Facultad de Medicina como de la Escuela de Enfermería, así como a médicos internos residentes en Medicina Familiar y Comunitaria y Pediatría. La investigación se ha llevado a cabo en colaboración con la Unidad de Investigación de La Alamedilla, de la que forman parte varios médicos de familia, enfermeras y una estadística.

3.- Sujetos de estudio.

3.1.- Generalidades.

El estudio está realizado en pacientes con edades comprendidas entre los 30 y los 75 años, seleccionados por muestreo consecutivo para los estudios Lod-Risk²⁸¹ y Vaso-Risk²⁸², reclutados desde junio de 2007 hasta diciembre de 2010. La población en este intervalo de edad es de 6730 varones y 8039 mujeres en uno de los centros, y de 9522 varones y 10 976 mujeres en el otro.

3.2.- Criterios de inclusión de sujetos.

Pacientes de edad comprendida entre los 30 y los 75 años.

3.3.- Criterios de exclusión de sujetos.

- Pacientes con circunferencia de brazo de más de 42 cm.
- Pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias que pudieran interferir con el registro de la presión arterial mediante tensiómetros digitales.
- Pacientes que no acepten la inclusión en el estudio o no quieran firmar el consentimiento informado.
- Pacientes con problemas de salud mental que les impida seguir de forma satisfactoria las instrucciones de medición de la presión arterial.
- Pacientes con expectativa de vida menor de 12 meses.

3.4.- Grupos de estudio.

Los pacientes se han distribuido en tres grupos:

- **Grupo de pacientes hipertensos:** sujetos que cumplen cualquiera de los siguientes criterios: PAS \geq 140 mm Hg, PAD \geq 90 mmHg, diagnóstico previo de hipertensión arterial, tratamiento actual con antihipertensivos. Se excluyen los pacientes con diabetes.

- **Grupo de pacientes diabéticos:** sujetos que cumplen cualquiera de los siguientes criterios: glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, diagnóstico previo de diabetes, tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.

- **Grupo de pacientes sanos:** sujetos no diabéticos ni hipertensos.

3.5.- Tamaño de la muestra.

La estimación del tamaño de la muestra se ha realizado para detectar diferencias en el índice arteriovenoso de los vasos de la retina entre los sujetos diabéticos hipertensos y sanos. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral, y asumiendo una desviación estándar común de $0,11 \mu\text{m}$, se precisan 89 sujetos, al menos en cada grupo, para detectar una diferencia mínima de $0,055 \mu\text{m}$ ($1/2$ desviación estándar), en total 267. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento por problemas técnicos para evaluar la retinografía del 5 %. Por lo tanto se consideran suficientes los 402 sujetos incluidos (106 diabéticos, 202 hipertensos y 94 sanos).

4.- Fuentes de información, variables, técnicas y criterios de evaluación.

4.1.- Fuentes de información.

La información sobre los antecedentes patológicos se ha obtenido de la anamnesis realizada a cada paciente y de los registros clínicos previos, tanto historias clínicas en papel como electrónicas.

Además se han realizado varias consultas programadas con cada paciente en las que se ha realizado anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias (*Anexo II*).

4.2.- Variables, técnicas y criterios de evaluación.

4.2.1.- Presión arterial.

4.2.1.1.- Medida de la presión arterial clínica (PAC).

Para cada sujeto de estudio una enfermera midió la PAC realizando 3 tomas de presión arterial sistólica y diastólica con al menos un minuto de separación entre ambas, obteniendo la media de las dos últimas medidas. Se utilizó un tensiómetro modelo *OMRON M7® (Omron Health Care, Kyoto, Japan)* validado según el protocolo de la Sociedad Europea de Hipertensión ²⁸³. Se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión para realizar una correcta medición ²⁸⁴. La presión de pulso se estimó con los valores medios de las medidas de la segunda y tercera tomas.

4.2.1.2.- Automedida de la presión arterial (AMPA).

Se utilizó un tensiómetro modelo *OMRON M7®* validado según el protocolo de la Sociedad Europea de Hipertensión ²⁸³. Se obtuvieron dos lecturas de cada paciente con un intervalo mínimo entre ambas de un minuto, realizando tres automedidas por la mañana antes de tomar la medicación (entre la 6 y las 9 horas) y tres por la tarde (entre las 18 y las 21 horas), durante siete días. Se rechazaron las medidas del primer día y la primera medida de cada toma, siguiendo las directrices para el uso de AMPA aportadas por la Primera Conferencia Internacional de Consenso ¹²¹.

Un investigador perteneciente a la Unidad de Investigación instruyó a cada paciente en el uso de la AMPA, utilizando las recomendaciones publicadas por el grupo de trabajo de la semFYC ²⁸⁵, además entregó instrucciones por escrito y una hoja de autorregistro. Para asegurar una correcta comprensión de la técnica, cada paciente realizó al menos dos automediciones de forma correcta en presencia del investigador.

4.2.1.3.- Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

Se efectuó durante un día de actividad normal, con un manguito adecuado para el tamaño del brazo del paciente. Para la realización se empleó un sistema de control modelo *Space-Labs 90207 (Spacelabs Healthcare, Issaquah, Washington, USA)* que había sido previamente validado ^{286, 287} y un equipo informático para la gestión de la información y manejo del *software* necesario. La validación se realizó siguiendo el protocolo para la evaluación de los mecanismos de medida de presión arterial de la *British Hypertension*

Metodología.

*Society*²⁸⁸. Se consideraron registros válidos aquellos en los que el porcentaje de lecturas válidas fuera ≥ 80 % del total y no hubiera ninguna hora sin lectura. Además se requirió un mínimo de 14 medidas durante el período de actividad y un mínimo de 7 durante el período de descanso. El monitor se programó para que obtuviera medidas de presión arterial cada 20 minutos durante el período de actividad y cada 30 minutos durante el período de descanso. Se computaron los estimadores medios y de dispersión de la presión arterial sistólica y diastólica durante los períodos de 24 horas, de actividad y de descanso, definidos ambos en función del horario referido por el paciente.

4.2.1.4.- Monitorización ambulatoria de la frecuencia cardiaca.

Se obtuvo simultáneamente y con la misma metodología que la MAPA. Se calculó la ratio noche-día de la frecuencia cardiaca.

4.2.1.5.- Patrón circadiano de la presión arterial.

Los patrones circadianos de la presión arterial se han clasificado según los criterios utilizados en el Registro Nacional de MAPA de la SEH-LELHA³⁹, basados en el porcentaje de descenso de los valores medios de la presión arterial sistólica durante el período de descanso respecto a los valores medios del período de actividad (*tabla 12*). Asimismo se han medido los porcentajes de descenso de la presión arterial diastólica. También se ha utilizado la *ratio* de PAS noche-día, basada en el estudio de Fagard²⁸⁹.

Tabla 12.- Patrones circadianos de la presión arterial sistólica según el porcentaje de descenso ³⁹.

Patrón	Porcentaje de descenso
Elevador (<i>riser</i>)	Elevación
No reductor (<i>No dipper</i>)	> 0 -10 %
Reductor (<i>dipper</i>)	>10-20 %
Reductor extremo (<i>dipper extremo</i>)	> 20 %

4.2.2.- Otros factores de riesgo cardiovascular.

Mediante la **anamnesis** hemos obtenido los datos cualitativos referentes a la edad, sexo y tabaquismo, a los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y a los antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica y nefropatía.

Mediante la **exploración física** se recogieron las variables antropométricas:

- Peso: media de dos determinaciones realizadas con balanza *Seca-770* homologada y de fácil calibración (precisión $\pm 0,1$ kg), con el sujeto descalzo y en ropa ligera.
- Talla: media de dos determinaciones con tallímetro de pared *Seca-222*, con el sujeto descalzo en bipedestación y haciendo coincidir su línea media sagital con la línea media del tallímetro.
- Índice de masa corporal: calculado como kg/m^2 .
- Perímetro de cintura: media de dos mediciones con una cinta métrica flexible, milimetrada, con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado. Se rodea la

Metodología.

cintura con la cinta métrica por encima del borde superior de las crestas ilíacas, de manera paralela al suelo, asegurando que esté ajustada pero sin comprimir la piel. La lectura se realiza al final de una espiración normal, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad ²⁹⁰.

Las determinaciones analíticas de perfil lipídico, glucemia, HbA1c, creatinina e índice albúmina-creatinina se realizaron tras extracción de sangre por punción de la vena cubital en condiciones estandarizadas, entre las 8 y las 9:00 horas, tras al menos 12 horas de ayuno. Las muestras fueron analizadas en el laboratorio de referencia (Hospital Clínico Universitario de Salamanca).

4.2.3. Alteraciones vasculares de la retina.

Mediante un retinógrafo digital no midriático *Topcon TRC NW 200 (Topcon Europe B.C. Capelle a/d Ljssel The Netherlands)*, acoplado a un equipo informático para la gestión de las imágenes, un investigador entrenado obtuvo tres imágenes de cada ojo por paciente, una centrada en la mácula, una nasal y una temporal. La imagen nasal con la papila centrada fue cargada en el *software* desarrollado: *AVIndex Calculator (Ciclorisk SL, Salamanca, Spain, N° register 00/2011/589) (figura 4)*. El *software* reconoce de forma automática el disco de la papila y dibuja dos círculos concéntricos externos que delimitan la zona A entre los 0 y los 0,5 diámetros de disco desde el borde de la papila y la zona B, entre los 0,5 y 1 diámetros de disco desde el borde de la papila (*figura 5*), metodología similar a la de otros estudios ^{139, 192, 195}.

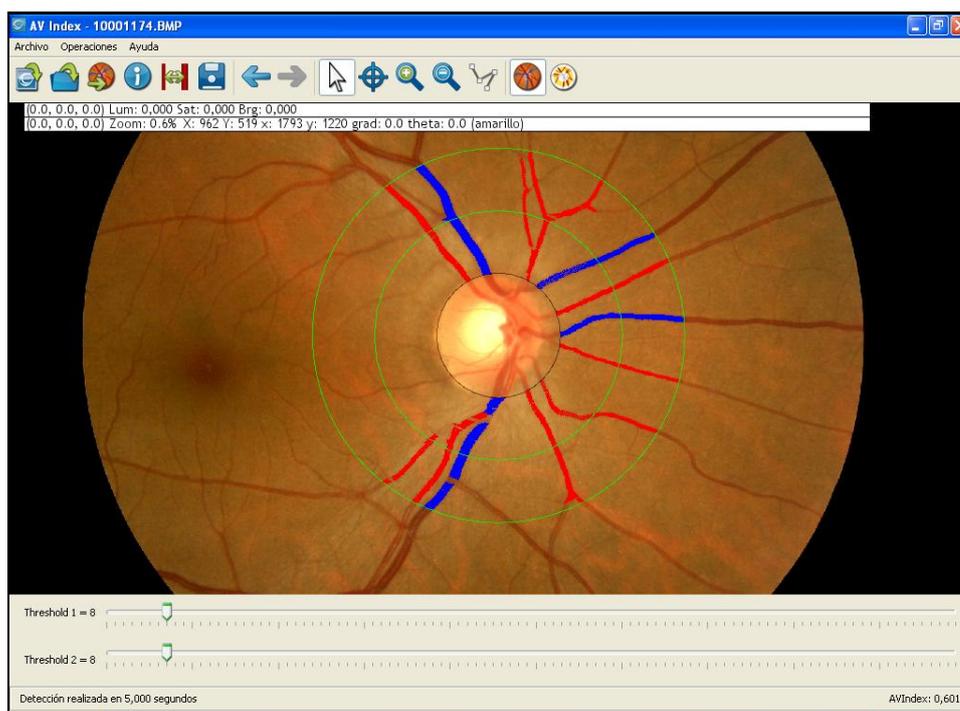


Figura 4.- Pantalla del software AVIndex Calculator.

El software en primer lugar identifica los límites de los diferentes vasos y posteriormente los reconoce de forma automática como arterias o venas, realizando múltiples medidas del diámetro de los vasos incluidos en la zona B. Finalmente estima la media del calibre de venas y arterias en píxeles, con posterior transformación a μm , estas medidas son integradas en el índice arteriovenoso. Un IAV de 1,0 sugiere que los diámetros arteriulares son iguales a los venulosos, mientras que un IAV menor sugeriría arteriolas más estrechas¹⁹². Para mejorar la fiabilidad y aumentar la eficiencia del proceso hemos utilizado las parejas de vasos principales de los cuadrantes temporales superior e inferior, descartando el resto de los vasos,. Se han analizado las medidas de cada cuadrante por separado y en conjunto, para estimar la media de las medidas de cada ojo.

Metodología.

Para valorar la fiabilidad interobservador del *software* dos investigadores han realizado un estudio ciego en una submuestra de 205 pacientes. Para valorar la fiabilidad intraobservador se han evaluado en dos ocasiones las retinografías de 20 pacientes. Asimismo se ha analizado la validez de la asociación de las medidas obtenidas con las lesiones orgánicas subclínicas y el riesgo cardiovascular.

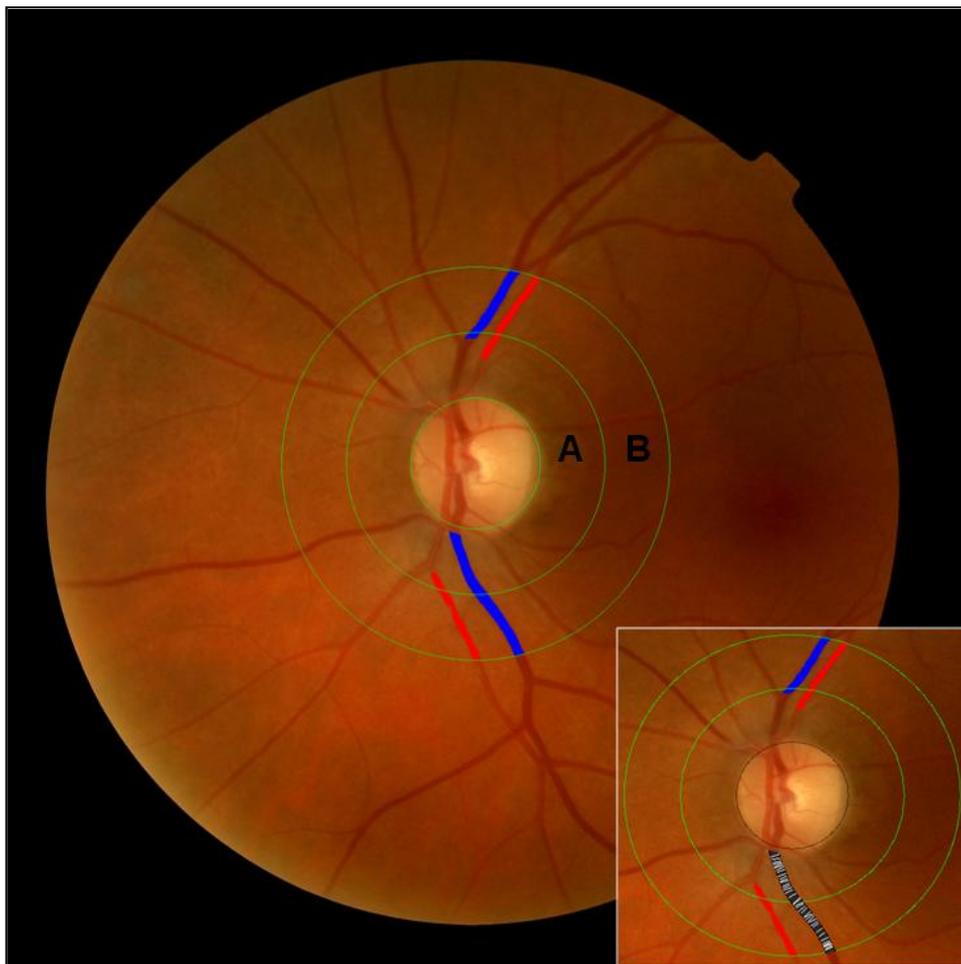


Figura 5.- Retinografía obtenida mediante *Topcon TRC NW 200* y analizada con el *software AVIndex Calculator*. A: zona A; B: zona B; vasos rojos: arteriolas; vasos azules: vénulas. Detalle peripapilar en esquina inferior derecha, con imagen de medidas automáticas realizadas en la vena inferior.

Para la valoración cualitativa de las lesiones de retina hemos utilizado las clasificaciones de KWB¹⁷¹ y Wong¹⁶⁸.

Tabla 13.- Clasificación de Keith- Wagener- Baker de la retinopatía hipertensiva¹⁷¹ (adaptada).

Grado	Hallazgos característicos
I	Tortuosidad arterial, estrechamiento arteriolar localizado, “hilo de plata”. IAV \geq 1:2.
II	Estrechamiento arteriolar amplio o generalizado que da lugar a cambio en el cruce arteriovenoso. IAV < 1:2.
III	Hemorragias o exudados. Muchos de estos pacientes presentan compromiso cardiaco, cerebral o renal.
IV	Edema de papila. El compromiso cardiaco, cerebral y renal es más severo.

Tabla 14.- Clasificación de Wong de la retinopatía¹⁶⁸.

Grado	Signos retinianos	Asociación sistémica
No	No	No.
Leve	Espasmo arteriolar focal o generalizado, cruces arteriovenosos, arterias en hilo de cobre o una combinación de estos signos.	Modesta con riesgo de accidente vascular cerebral clínico y subclínico, enfermedad coronaria y muerte.
Moderada	Hemorragias, microaneurismas, exudados blandos o duros, o una combinación de estos signos.	Fuerte con riesgo de accidente vascular cerebral clínico y subclínico, deterioro cognitivo y muerte de causa cardiovascular.
Maligna	Signos de retinopatía moderada y edema de papila.	Fuerte con muerte.

Asociación modesta: *odds ratio* entre 1 y 2. Asociación fuerte: *odds ratio* igual o superior a 2.

4.2.4.- Lesiones orgánicas subclínicas.

Se han utilizado los criterios de la Guía para el Manejo de la Hipertensión de 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología ¹ (tabla 15).

Tabla 15.- Criterios de lesión orgánica subclínica de las SEH/SEC ¹.

Engrosamiento de la pared de la carótida (Grosor íntima-media > 0,9 mm) o placa.
Hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica (Producto duración voltaje de Cornell > 2440 ms x mV).
Velocidad de la onda del pulso carotídea-femoral > 12 m/s.
Índice de presión arterial de tobillo-brazo < 0,9.
Aumento ligero de la creatinina plasmática: varón: 115-133 $\mu\text{mol/l}$ (1,3-1,5 mg/dl); mujer: 107-124 $\mu\text{mol/l}$ (1,2-1,4 mg/dl).
Filtración glomerular estimada baja (fórmula MDRD) < 60 ml/min \cdot 1,73 m ² , o aclaramiento de creatinina bajo (fórmula de Cockcroft- Gault) < 60 ml/min.
Microalbuminuria: 30-300 mg/24 h o índice albúmina-creatinina: varón \geq 22; mujer \geq 31 mg/g de creatinina.

4.2.4.1.- Lesión vascular subclínica.

4.2.4.1.1.- Grosor íntima-media carotídeo.

Mediante un ecógrafo digital *Sonosite Micromax* (*Sonosite Inc., Bothell, Washington, USA*) con un transductor lineal de alta resolución multifrecuencia de 5-10 MHz, dos médicos de familia entrenados valoraron el grosor íntima-media según las indicaciones del consenso de Mannheim ²⁹¹. Se utilizó el *software Sonocal* que realiza mediciones automáticas del grosor íntima-media para

optimizar la reproducibilidad. La fiabilidad de las medidas fue evaluada antes de comenzar el estudio, utilizando el coeficiente de correlación intraclase, que mostró valores de 0,97 (IC 95 %: 0,94 a 0,99) para el acuerdo intraobservador en mediciones repetidas en 20 sujetos, y 0,90 (IC 95 %: 0,74 a 0,96) para el acuerdo interobservador. A su vez, de acuerdo con el análisis de Bland-Altman, el límite de un acuerdo interobservador fue de 0,02 (IC 95 %: -0,05 a 0,10) y el límite de un acuerdo intraobservador fue de 0,01 (IC 95 %: -0,03 a 0,06).

Cada paciente se colocó en decúbito supino con extensión y ligera rotación cefálica contralateral a la carótida a medir, realizando una ecografía longitudinal en modo B. Cada imagen fue congelada en telediástole según electrocardiograma para evitar que la deformidad causada por el pulso en la pared carotídea fuera un factor de confusión. Se ejecutaron mediciones en una sección longitudinal de 10 mm en la carótida primitiva a una distancia de un centímetro proximal a la bifurcación, realizando medidas en la pared anterior o posterior, en proyecciones lateral, anterior y posterior, siguiendo un eje perpendicular a la arteria (*figura 6*). En cada paciente se ejecutaron un total de 60 mediciones en carótida derecha y otras 60 en carótida izquierda, diez por cada segmento analizado, utilizando los valores promedios y máximos calculados por el *software* automáticamente. El grosor íntima-media se definió como la distancia existente entre la interfase luz-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal carotídea expresada en milímetros. Consideramos placa a un engrosamiento difuso superior a 1,5 mm o un aumento del grosor íntima-media focal de al menos 0,5 mm o un 50 % superior al de los segmentos adyacentes ¹.

4.2.4.1.2.- Velocidad de onda de pulso.

Mediante el *Sphigmo cor System (Px Pulse Wave Analysis, Atcor Medical Pty Ltd Head Office, West Ryde, Australia)*, con el paciente en decúbito supino, se analizó la onda del pulso en carótida y femoral, estimando el retraso con respecto a la onda del ECG y calculando la velocidad de la onda del pulso (VOP), (*figura 7*). Las medidas de espacio se tomaron con una cinta métrica desde la horquilla esternal hasta la localización del sensor en la carótida y la femoral.

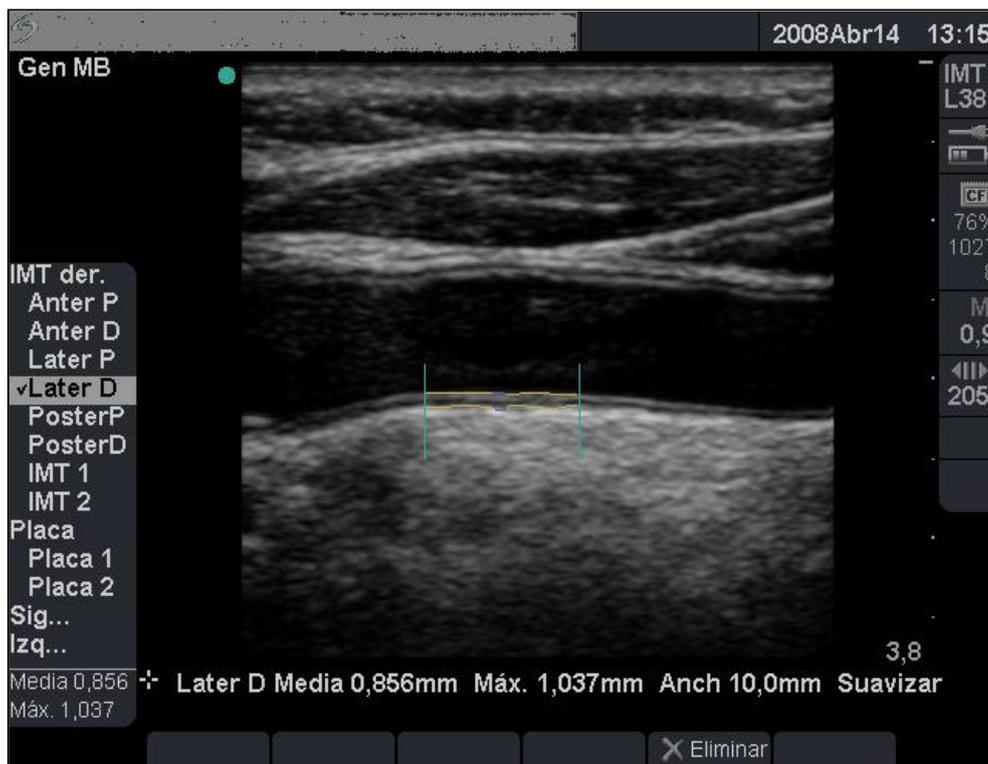


Figura 6.- Medida del grosor íntima-media carotídeo con ecógrafo digital *Sonosite Micromax*.



Figura 7.- Medida de la velocidad de onda de pulso. Pantalla del Sphigmo cor System.

4.2.4.1.3.- Índice tobillo-brazo.

La alteración periférica arterial subclínica se estimó mediante el índice tobillo-brazo, realizado por la mañana sin haber consumido café o tabaco en las 8 horas previas y con temperatura ambiental de 22-24°C. Después de 20 minutos de descanso se midió la presión arterial sistólica en ambos brazos (2 medidas en un intervalo de 3-5 minutos). En decúbito supino con el pie descubierto, se midió la presión en extremidades inferiores mediante un doppler portátil *Dopplex system Minidop Es-100Vx (Hadeco, Inc. Arima, Miyamae-ku, Kawasaki, Japan,)* aplicando la sonda en las arterias tibiales posteriores con un ángulo de aproximadamente 60° a la dirección del flujo sanguíneo. El manguito del tensiómetro se hinchó unos 30 mm Hg sobre la presión arterial sistólica, dejando bajar la tensión unos 2 mm Hg por segundo hasta oír el primer ruido correspondiente a la presión arterial sistólica. Se

Metodología.

calculó un ITB para cada pie mediante la fórmula $ITB = \text{Presión arterial sistólica máxima en tobillo} / \text{presión arterial sistólica máxima en brazo}$ ²⁹².

4.2.4.2.- Lesión cardiaca subclínica.

Mediante el electrocardiograma *General Electric MAC 3.500 ECG System* (*Niskayuna, New York, USA*), se midió automáticamente el voltaje y la duración de las ondas, para calcular el producto duración-voltaje de Cornell: varón: $(R_{aVL} + S_{V3}) \times QRS$; mujer: $(R_{aVL} + S_{V3} + 6) \times QRS$, en mm/ms ²⁹³.

4.2.4.3.- Lesión renal subclínica.

Cuatro enfermeras de los centros de salud, colaboradoras con el proyecto, realizaron las extracciones de sangre y la recepción de las muestras de orina. Las muestras de sangre y orina se enviaron al laboratorio de referencia (Hospital Clínico Universitario de Salamanca) para la determinación de los parámetros bioquímicos. La alteración renal fue determinada mediante la creatinina plasmática, el filtrado glomerular, estimado mediante la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ²⁹². La proteinuria mediante el índice albúmina-creatinina siguiendo los criterios de la guía 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología ¹.

4.2.5.- Riesgo cardiovascular.

Se ha estimado mediante los criterios de la guía de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología de 2007 ¹ (figura 8), y según la ecuación de riesgo de D'Agostino, basada en el estudio de Framingham ⁵⁰ (figura 9).

Otros factores de riesgo, LOS o enfermedad	PA Normal: PAS 120-129 o PAD 80-84	En el límite alto de la normalidad: PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1: PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2: PAS 160-179 PAD 100-109	HTA grado 3: PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de Riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo Añadido alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LOS o DM	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
ECV o nefropatía establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

Figura 8.- Estratificación del riesgo cardiovascular según la SEH/SEC ¹.

LOS: lesión orgánica subclínica; PA: presión arterial; PAS presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

Mujeres							
Puntos	Edad	HDL	CT	PAS nt	PAS t	Fuma	DM
- 3				< 120			
- 2		≥ 60					
- 1		50-59			< 120		
0	30-34	45-49	< 160	120-129		No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sí	
4	40-44		240-279	150-159			Sí
5	45-49		≥ 280	≥ 160	140-149		
6					150-159		
7	50-54				≥ 160		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	≥ 75						
Total							

Hombres							
Puntos	Edad	HDL	CT	PAS nt	PAS t	Fuma	DM
- 2		≥ 80		< 120			
- 1		50-59					
0	30-34	45-49					
1		35-44	< 160	120-129	< 120	No	No
2	35-39	< 35	160-199	130-139			
3			200-239	140-159	120-129		
4			240-279	≥ 160	130-139		Sí
5	40-44		≥ 280		140-159	Sí	
6	45-49				≥ 160		
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	≥ 75						
Total							

Figura 9.- Estratificación del riesgo cardiovascular según D´Agostino

(modificada) ⁵⁰. HDL: colesterol-HDL; CT: colesterol total; PAS nt: presión arterial sistólica no tratada; PAS t: presión arterial sistólica tratada; DM: diabetes mellitus.

5.- Análisis estadístico.

Estadística descriptiva: Las variables cuantitativas se han expresado como media \pm desviación estándar, y las variables cualitativas mediante porcentajes.

Pruebas bivariantes: el análisis de los datos se ha realizado mediante el test de χ^2 para la relación entre variables cualitativas independientes. La t de Student se ha utilizado para estudiar la relación entre variables cuantitativas y cualitativas independientes de dos categorías. Para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables cualitativas de más de dos categorías hemos empleado el análisis de la varianza y el *least significant difference test* en los contrastes *a posteriori*. Para analizar la relación de las variables cuantitativas entre sí se utilizó la correlación de Pearson. También se utilizaron gráficos de Bland-Altman en el análisis de concordancias.

Pruebas multivariantes: mediante la regresión lineal múltiple se ha estudiado la relación de los diámetros vasculares de la retina y del índice arteriovenoso, considerados variables independientes, con las diversas lesiones orgánicas subclínicas, consideradas como dependientes. Se ha realizado un primer ajuste por edad y un segundo por sexo. También se ha realizado una regresión logística con las mismas variables dependientes dicotomizadas e independientes.

Para el contraste de hipótesis se ha fijado un riesgo α de 0,05 como límite de significación estadística.

Metodología.

El programa estadístico utilizado es el SPSS/PC +, versión 18.0; (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA*).

6.- Aspectos éticos y legales.

El estudio ha sido aprobado por la Comisión Ética del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, siguiendo los principios de la declaración de Helsinki²⁹⁴.

Se han obtenido los siguientes documentos:

- Aprobación del Comité Ético y Protección de Datos Personales según la Ley 15/1999 y del reglamento que la ha desarrollado (RD 1720/2007).
- Informe de la Comisión de Investigación.
- Conocimiento y compromiso de la colaboración de los servicios implicados, firmado por el representante legal del Centro de Salud.
- Consentimiento informado de todos los participantes.

7.- Fases de estudio y cronología.

- Elaboración del proyecto de tesis doctoral: año 2007.
- Recogida de información: años 2007-2010.
- Análisis de resultados y discusión: años 2011.
- Redacción de la memoria de tesis doctoral: años 2011 y 2012.
- Presentación y defensa de la tesis doctoral: año 2012.

Metodología.

RESULTADOS

Resultados.

1.- Descripción general de la muestra.

La *tabla 16* muestra las **características** generales de los 402 sujetos estudiados, así como los valores cuantitativos de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, en global y por grupos. La edad media es de 58 años, con diferencias significativas entre grupos, siendo el de pacientes diabéticos el de mayor edad. En global la proporción de hombres es menor.

Tabla 16.- Características generales y valores de los factores de riesgo cardiovascular. Global y por grupos.

	Global	Diabéticos	Hipertensos	Sanos	p
Sujetos (n, %)	402	106 (26,4%)	202 (50,2%)	94 (23,4%)	-
Edad (años)	57,82 ± 10,70	61,20 ± 10,09	59,10 ± 8,42	51,26 ± 12,87	<0,001
Sexo (% hombres)	245 (60,9%)	74 (69,8%)	118 (58,4%)	53 (56,4%)	0,088
Factores de riesgo cardiovascular					
Perímetro cintura (cm)	97,48 ± 11,54	102,22 ± 11,81	96,99 ± 10,63	93,11 ± 11,28	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	205,88 ± 37,81	191,80 ± 35,65	213,36 ± 37,04	205,94 ± 37,63	<0,001
HDL-c (mg/dl)	52,34 ± 12,97	48,84 ± 10,47	52,48 ± 12,33	56,01 ± 15,66	<0,001
LDL-c (mg/dl)	127,53 ± 33,91	114,10 ± 30,71	134,61 ± 33,84	127,86 ± 33,25	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	130,78 ± 79,85	145,05 ± 83,73	132,78 ± 83,80	110,48 ± 61,36	0,008
Glucemia en ayunas (mg/dl)	102,31 ± 33,07	139,97 ± 43,10	89,94 ± 11,22	86,17 ± 10,74	<0,001
HbA1c (%)	5,39 ± 1,24	6,84 ± 1,53	4,91 ± 0,40	4,72 ± 0,42	<0,001

Variables cualitativas presentadas como número y porcentaje, cuantitativas como media ± desviación estándar. Sanos: sujetos no diabéticos ni hipertensos. HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: colesterol unido a proteínas de baja densidad. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Resultados.

Existen diferencias significativas entre los grupos en todos los factores de riesgo cardiovascular valorados. El grupo de diabéticos presenta los valores más altos de perímetro de cintura y triglicéridos, así como las concentraciones menores de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas HDL y LDL. Los hipertensos tienen valores más altos que los sanos en todos los factores de riesgo cardiovascular, salvo en colesterol-HDL.

El porcentaje de sujetos que presentan **factores de riesgo cardiovascular**, en global y por grupos, podemos observarlo en la *tabla 17*. Más de dos terceras partes del total de pacientes presentan dislipemia. En el grupo de pacientes diabéticos se dan los mayores porcentajes de presencia de factores de riesgo cardiovascular, salvo para el tabaquismo, más frecuente entre los sanos, y la dislipemia, más frecuente entre los pacientes hipertensos. Encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos en la prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovascular, a excepción del tabaquismo.

Las cifras medias más elevadas de **PAS y PAD** en todos los grupos se obtienen con PAC y las más bajas con MAPA (*tabla 18*). La PAS media de los hipertensos es mayor a la de los diabéticos al medirla con PAC y MAPA, sin embargo es similar al medirla con AMPA.

La presión de pulso y la frecuencia cardiaca son más elevadas en los diabéticos, independiente del método de medida utilizado. Con AMPA encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia cardiaca media de los diversos grupos.

No encontramos diferencias significativas entre los grupos en la ratio noche/día ni en los porcentajes de descenso de PAS o la PAD.

Tabla 17.- Porcentaje de sujetos que presentan factores de riesgo cardiovascular. Global y por grupos.

	Global	Diabéticos	Hipertensos	Sanos	p
Tabaquismo (%)	99 (24,6%)	25 (23,6%)	44 (21,8%)	30 (39,4%)	0,134
Dislipemia (%)	312 (77,6%)	74 (69,8%)	168 (83,2%)	70 (74,5%)	0,006
Glucemia en ayunas alterada (%)	66 (16,4%)	26 (24,5%)	32 (15,8%)	8 (8,5%)	0,009
Obesidad abdominal (%)	187 (46,5%)	64 (60,4%)	90 (44,6%)	33 (35,1%)	0,002
Síndrome metabólico (%)	148 (36,8%)	75 (70,8%)	62 (30,7%)	11 (11,7%)	<0,001
Antecedentes familiares de ECV prematura (%)	57 (14,2%)	24 (22,6%)	21 (10,4%)	12 (12,9%)	0,012

VARIABLES CUALITATIVAS PRESENTADAS COMO NÚMERO Y PORCENTAJE. SANOS: SUJETOS NO DIABÉTICOS NI HIPERTENSOS. SE CONSIDERA TABAQUISMO SI FUMA ACTUALMENTE O LO HA HECHO EN EL ÚLTIMO AÑO. DISLIPEMIA SI: COLESTEROL TOTAL > 5,0 mmol/l (190 mg/dl), COLESTEROL-LDL > 3,0 mmol/l (115 mg/dl), COLESTEROL-HDL: VARÓN < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), MUJER < 1,2 mmol/l (46 mg/dl), TRIGLICÉRIDOS > 1,7 mmol/l (150 mg/dl). GLUCEMIA BASAL ALTERADA SI > 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl). OBESIDAD ABDOMINAL SI PERÍMETRO DE LA CINTURA: VARÓN > 102 cm, MUJER > 88 cm. SÍNDROME METABÓLICO SI TRES DE CINCO FACTORES DE RIESGO ENTRE: OBESIDAD ABDOMINAL, ALTERACIÓN DE LA GLUCEMIA EN AYUNAS, PA ≥ 130/85 mm Hg, COLESTEROL-HDL BAJO Y TG ELEVADOS. ECV: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, PREMATURA SI PADECIDA EN: VARÓN < 55 AÑOS; MUJER < 65 AÑOS.

Tabla 18.- Cifras de la presión arterial según el método de medida. Global y por grupos.

	Global	Diabéticos	Hipertensos	Sanos	p
PAC (mm Hg)					
PAS	139 ± 17	141 ± 19	144 ± 16	126 ± 10	<0,001
PAD	86 ± 10	85 ± 10	90 ± 10	80 ± 7	<0,001
PP	53 ± 14	57 ± 16	54 ± 13	47 ± 11	<0,001
FC	72 ± 12	73 ± 12	72 ± 12	73 ± 12	0,420
AMPA (mm Hg)					
PAS media 2ª, 3ª	128 ± 14	130 ± 15	130 ± 14	122 ± 12	<0,001
PAD media 2ª, 3ª	80 ± 9	78 ± 8	82 ± 9	77 ± 8	<0,001
PP	48 ± 11	52 ± 13	48 ± 11	45 ± 10	<0,001
FC	69 ± 10	71 ± 11	68 ± 9	69 ± 9	0,043
MAPA 24 horas (mm Hg)					
PAS	125 ± 12	124 ± 2	127 ± 13	121 ± 10	0,001
PAD	76 ± 9	72 ± 8	78 ± 10	76 ± 8	<0,001
PP	49 ± 10	52 ± 11	49 ± 10	46 ± 9	<0,001
FC	72 ± 10	73 ± 10	70 ± 10	72 ± 9	0,027
MAPA actividad (mm Hg)					
PAS	128 ± 12	127 ± 12	130 ± 13	125 ± 11	0,001
PAD	79 ± 10	75 ± 9	81 ± 10	79 ± 9	<0,001
PP	49 ± 10	52 ± 12	50 ± 10	46 ± 8	<0,001
FC	74 ± 11	76 ± 11	73 ± 11	76 ± 10	0,021
MAPA reposo (mm Hg)					
PAS	114 ± 14	115 ± 14	116 ± 14	110 ± 13	0,016
PAD	67 ± 10	64 ± 9	68 ± 10	66 ± 9	0,001
PP	48 ± 11	51 ± 12	48 ± 10	45 ± 10	0,001
FC	62 ± 8	64 ± 9	61 ± 8	62 ± 8	0,012
Ratio noche/día	0,89 ± 0,08	0,90 ± 0,08	0,88 ± 0,07	0,88 ± 0,09	0,176
% De scenso PAS	10,71 ± 7,90	9,48 ± 7,72	11,17 ± 7,31	11,10 ± 9,17	0,176
% De scenso PAD	15,42 ± 9,20	14,37 ± 9,21	15,52 ± 8,73	16,38 ± 10,13	0,302

Variables expresadas como media ± desviación estándar. Sanos: sujetos no diabéticos ni hipertensos. PAC: presión arterial clínica. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PP: presión de pulso. FC: frecuencia cardiaca. AMPA: automedida de la presión arterial. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Más de la mitad de los individuos de la muestra tiene una **presión arterial >140/90 mm Hg**, porcentaje que alcanza el 77 % en el caso de los hipertensos (*figura 10*).

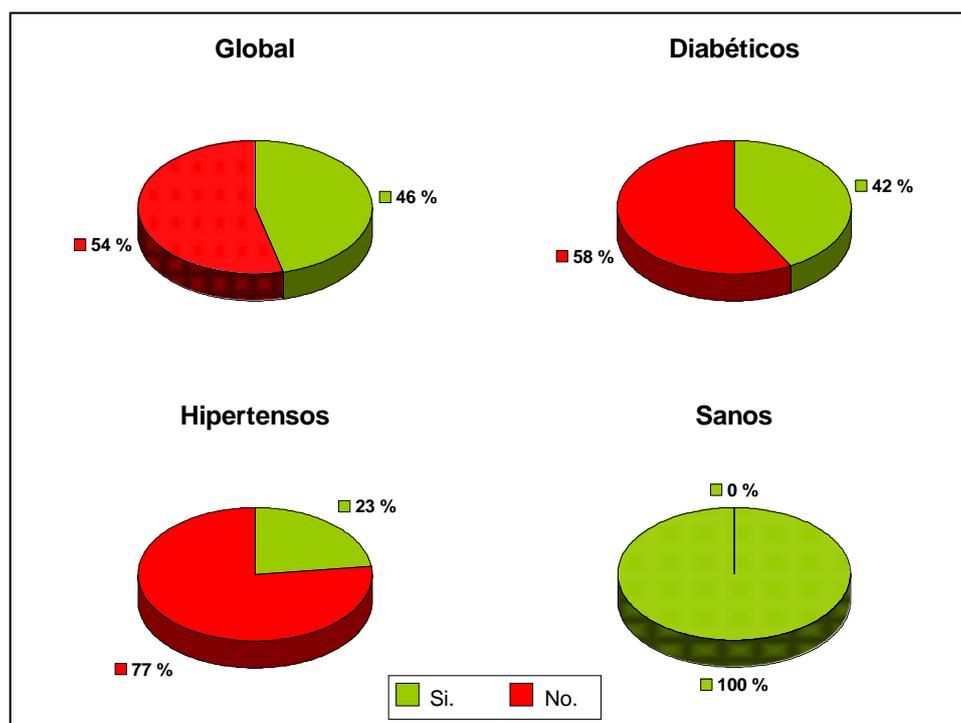


Figura 10.- Porcentajes de pacientes con cifras de presión arterial clínica < 140/90 mm Hg. Global y por grupos.

La distribución según el **patrón circadiano** de la presión arterial es similar en los tres grupos de estudio, como muestra la *figura 11*. Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en cada grupo tiene el patrón fisiológico reductor o *dipper*. El patrón elevador o *riser* es el menos habitual, con una frecuencia en torno al 8 % en todos los grupos.

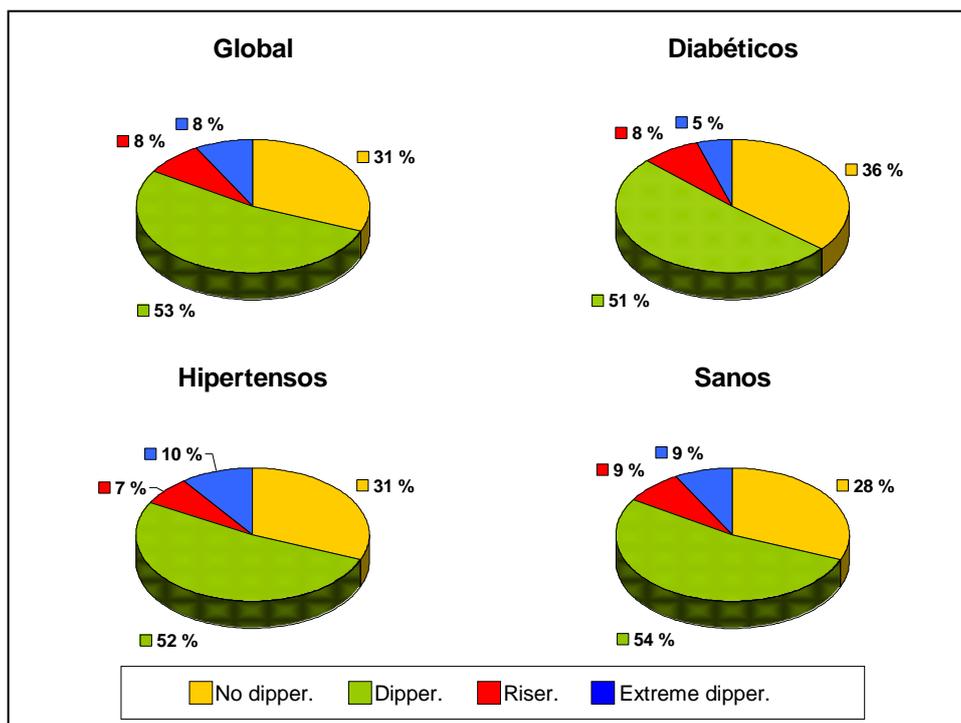


Figura 11.- Patrón circadiano de la presión arterial. Global y por grupos.

Los valores medios de los parámetros que evalúan las diferentes **lesiones orgánicas subclínicas** (GIM, VOP, PDV de Cornell, FG según MDRD y cociente albúmina-creatinina) (*tabla 19*) son mayores en el grupo de diabéticos. Para el GIM medio y la VOP media existen diferencias significativas entre todos los grupos al compararlos dos a dos. En el caso del PDV de Cornell hallamos diferencias únicamente entre los grupos de hipertensos y sanos. Para la tasa de FG las diferencias aparecen entre los grupos de diabéticos e hipertensos y para el cociente albúmina-creatinina entre diabéticos e hipertensos y entre diabéticos y sanos.

No hay diferencias significativas entre grupos en el ITB medio ni en la creatinina plasmática.

Tabla 19.- Valores de diferentes lesiones orgánicas subclínicas. Global y por grupos.

	Global	Diabéticos	Hipertensos	Sanos	p
GIM (mm)* # ^{\$}	0,75 ± 0,18	0,80 ± 0,11	0,75 ± 0,11	0,69 ± 0,13	<0,001
VOP (m/s)* # ^{\$}	9,17 ± 2,20	10,42 ± 2,39	9,16 ± 1,98	7,70 ± 1,58	<0,001
ITB medio	1,08 ± 0,14	1,07 ± 0,16	1,085 ± 0,14	1,092 ± 0,11	0,510
PDV (ms/mV) ^{\$}	1589,06 ± 88,07	1677,55 ± 96,31	1642,53 ± 87,36	1373,01 ± 77,98	0,024
MDRD *(ml/min)	86,59 ± 17,83	90,58 ± 18,32	84,15 ± 17,38	87,27 ± 17,52	0,010
IAC *#	21,37 ± 105,25	47,49 ± 19,15	14,29 ± 49,06	7,81 ± 15,09	0,015

VARIABLES expresadas como media ± desviación estándar. Sanos: sujetos no diabéticos ni hipertensos. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. MDRD: Filtración glomerular según la fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina- creatinina.

* p< 0,05 entre diabéticos e hipertensos, # p< 0,05 entre diabéticos y sanos, \$ p< 0,05 entre hipertensos y sanos.

La *tabla 20* muestra el porcentaje de sujetos que presenta **lesiones orgánicas subclínicas**. La más frecuente en global es la alteración del GIM, hallada en el 16,2 % de los pacientes. Hemos encontrado diferencias significativas entre grupos en el GIM y en la VOP. Las lesiones orgánicas subclínicas son más frecuentes en los diabéticos.

En la *tabla 21* observamos la prevalencia de **antecedentes de enfermedad cardiovascular o renal establecida**. Sólo hay diferencias entre los grupos en la presencia de cardiopatía. La enfermedad cardiovascular más frecuente es la arteriopatía periférica, que figura como antecedente en el 11,7 % de los pacientes. Los diabéticos presentan más frecuentemente ECV, renal y retinopatía avanzada, y los hipertensos enfermedad cerebrovascular.

Tabla 20.- Porcentaje de sujetos con lesión orgánica subclínica. Global y por grupos.

	Global	Diabéticos	Hipertensos	Sanos	p
GIM alterado	65 (16,2%)	27 (25,5%)	32 (15,8%)	6 (6,4%)	0,001
VOP alterada	29 (7,2%)	15 (14,2%)	13 (6,4%)	1 (1,1%)	<0,001
ITB alterado	47 (11,7%)	19 (17,9%)	19 (9,4%)	9 (9,6%)	0,060
HVI	48 (11,9%)	15 (14,2%)	27 (13,4%)	6 (6,4%)	0,170
Filtración glomerular baja (MDRD)	23 (5,7%)	4 (3,8%)	15 (7,4%)	4(4,3%)	0,320
IAC elevado	36 (9,0%)	11 (10,4%)	20 (9,9%)	5 (5,3%)	0,387

Variables expresadas como número y porcentaje. Sanos: sujetos no diabéticos ni hipertensos. GIM: grosor íntima-media carótideo > 0,9 mm. VOP: velocidad de onda de pulso > 12 m/s. ITB: índice tobillo-brazo < 0,9. HVI ECG: hipertrofia ventricular izquierda según producto duración-voltaje de Cornell. MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina.

Tabla 21.- Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida. Global y por grupos.

	Global	Diabéticos	Hipertensos	Sanos	p
Enfermedad cerebrovascular	12 (3%)	2 (1,9%)	7 (3,5%)	3 (3,2%)	0,735
Cardiopatía	28 (7%)	13 (12,3%)	14 (6,9%)	1 (1,1%)	0,008
Arteriopatía periférica	47 (11,7%)	19 (17,9%)	19 (9,4%)	9 (9,6%)	0,060
Retinopatía avanzada	27 (6,7%)	12 (11,3%)	11 (5,4%)	4 (4,3%)	0,078
Nefropatía	10 (2,5%)	5 (4,7%)	4 (2,0%)	1 (1,1%)	0,186

Variables expresadas en número y porcentaje. Sanos: sujetos no diabéticos ni hipertensos. Enfermedad cardiovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio. Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardiaca. Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila. Nefropatía: nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina sérica: varón > 133, mujer > 124 mmol/l), proteinuria > 300 mg/24 h.

Los **grupos farmacológicos** más utilizados por los pacientes son los diuréticos y las estatinas, que consume casi el 25 % del total. Los diabéticos

tienen los porcentajes más altos de consumo de la mayoría de los fármacos reseñados, incluidos los fármacos antihipertensivos (*tabla 22*).

Tabla 22.- Fármacos utilizados. Global y por grupos.

	Global	Diabéticos	Hipertensos	Sanos
Antihipertensivos				
Diuréticos	95 (23,6%)	39 (36,8%)	56 (27,7%)	0 (0,0%)
Calcioantagonistas	29 (7,2%)	14 (13,2%)	15 (7,4%)	0 (0,0%)
IECA	69 (17,2%)	32 (30,2%)	37 (18,3%)	0 (0,0%)
ARA-II	84 (20,9%)	37 (34,9%)	47 (23,3%)	0 (0,0%)
Alfa –bloqueantes	10 (25%)	5 (4,7%)	5 (2,5%)	0 (0,0%)
Beta-bloqueantes	62 (15,4%)	23 (21,7%)	39 (19,3%)	0 (0,0%)
Hipolipemiantes				
Estatinas	92 (22,9%)	50 (47,2%)	38 (18,8%)	4 (4,3%)
Fibratos	8 (2,0%)	2 (1,9%)	5 (2,5%)	1 (1,1%)
Ezetimiba	5 (1,2%)	2 (1,9%)	3 (1,5%)	0 (0,0%)
EPA/DHA	4 (1,0%)	1 (0,9%)	2 (1,0%)	1 (1,1%)
Antidiabéticos				
Insulina	18 (4,5%)	18 (17,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Metformina	67 (16,7%)	67 (63,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sulfonilureas	29 (7,2%)	29 (27,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Glitazonas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Inhibidores α-glicosí.	3 (0,7%)	3 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Metiglinidas	5 (1,2%)	5 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Otros				
Antiagregantes	78 (19,4%)	48 (45,3%)	26 (12,9%)	4 (4,3%)
Anticoagulantes	9 (2,2%)	1 (0,9%)	8 (4,0%)	0 (0,0%)
Nitratos	2 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0 (0,0%)
Pentoxifilina	4 (1,0%)	3 (2,8%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Digoxina	1 (0,2%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Variables expresadas en número y porcentaje. Sanos: sujetos no diabéticos ni hipertensos. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II. EPA/DHA: ácidos eicosapentanoico y docosahexanoico.

Resultados.

La clasificación de los sujetos según el **riesgo cardiovascular** se muestra en la *figuras 12 y 13*. Utilizando la tabla de D'Agostino observamos que casi la mitad de los pacientes tiene un RCV alto. Esto es a expensas fundamentalmente de los grupos de hipertensos y diabéticos, donde el 40,5 % y el 78,3 % de los pacientes, respectivamente, tienen este riesgo. Entre los hipertensos el porcentaje de sujetos en riesgo moderado y alto es similar. En el grupo de sanos predominan los sujetos en riesgo bajo, que suponen el 62 %.

Si usamos la tabla de la SEH observamos que el porcentaje de sujetos en RCV alto es aun mayor, del 65 %. En comparación con lo obtenido mediante la tabla de D'Agostino, el porcentaje de pacientes en RCV alto es similar en el grupo de diabéticos, pero mayor en los grupos de hipertensos y sanos, del 69,8 % y el 41,9 %, respectivamente.

La distribución por **riesgo cardiovascular y sexo** se recoge en la *figura 14*. Usando la tabla de D'Agostino observamos un porcentaje de hombres en RCV alto del 61,8 %, siendo del 17,6 % en mujeres, en las que predomina el RCV bajo. Con la clasificación de la SEH los porcentajes de hombres y mujeres en riesgo alto son, respectivamente, 69,3 % y 59,2 %.

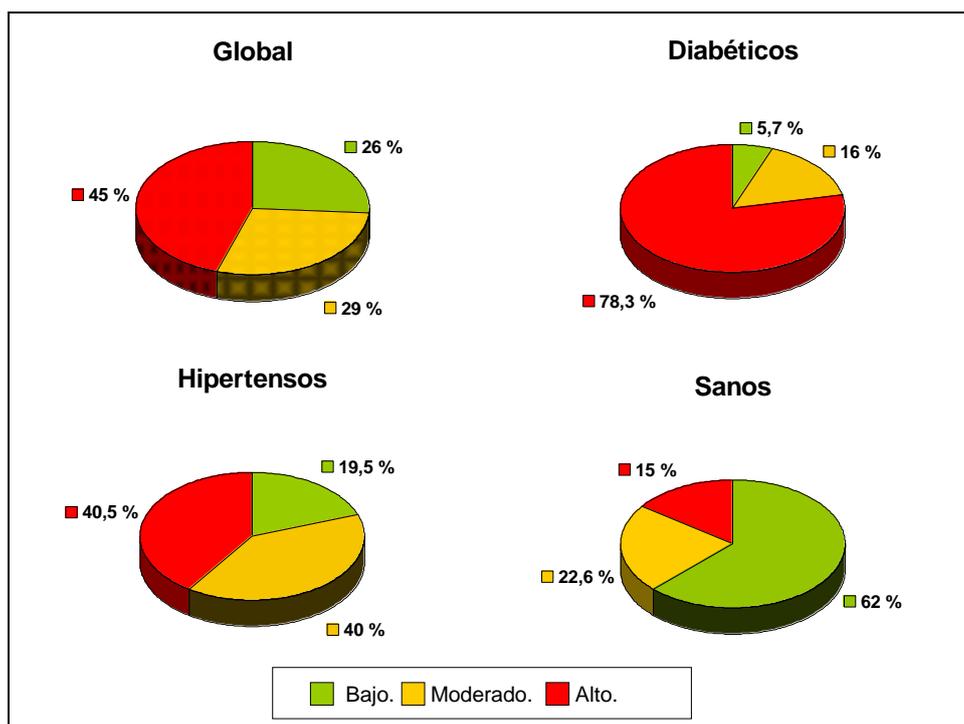


Figura 12.- Riesgo cardiovascular, basado en clasificación de D'Agostino. Global y por grupos. Riesgo de morbimortalidad cardiovascular en 10 años: Bajo: < 10%, Moderado: 10-20%, Alto: >20%.

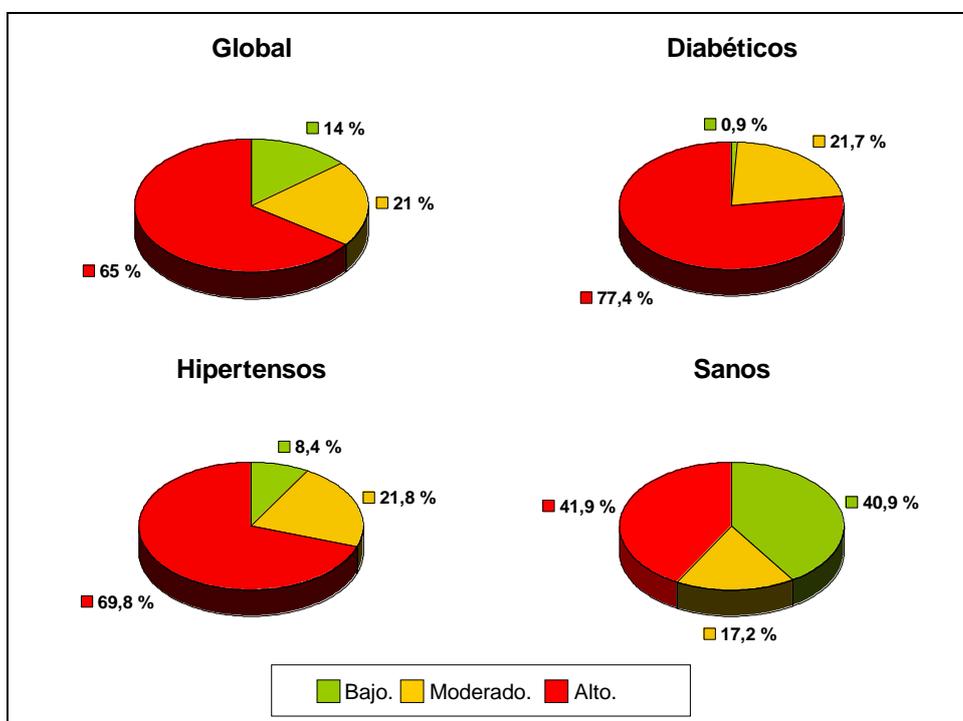


Figura 13.- Riesgo cardiovascular, según la clasificación de la SEH. Global y por grupos. Riesgo de morbimortalidad cardiovascular en 10 años: Bajo: incluye riesgo de referencia y bajo; Alto: incluye alto y muy alto.

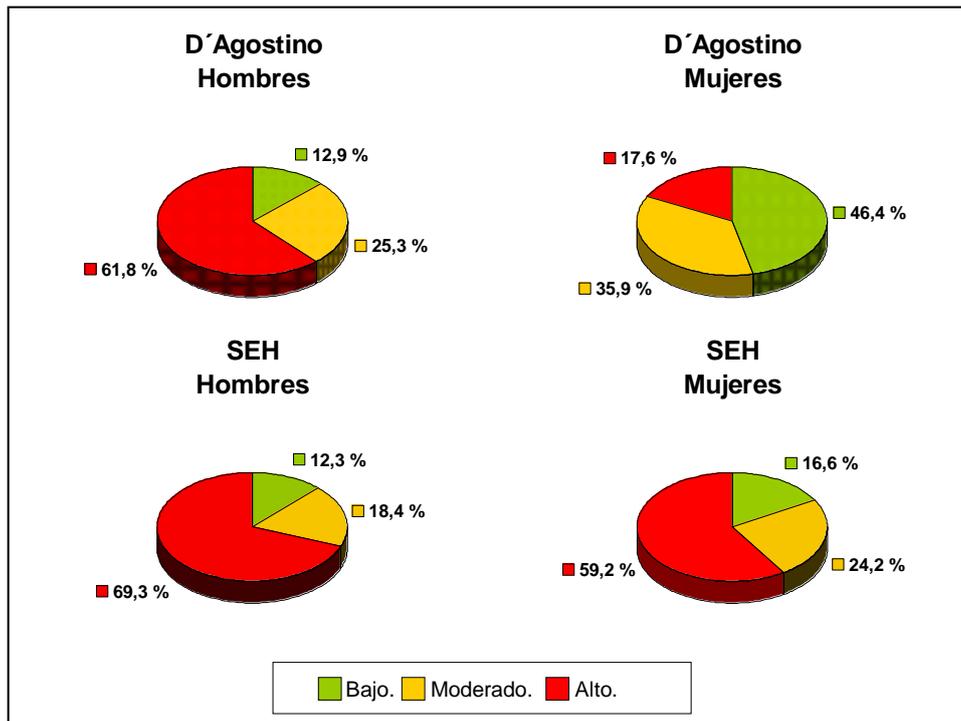


Figura 14.- Riesgo cardiovascular por sexos, basado en las clasificaciones de D'Agostino y de la Sociedad Europea de Hipertensión. D'Agostino: Bajo: < 10%, Moderado: entre el 10-20%, Alto: >20%. SEH: Bajo: incluye referencia y añadido bajo; Alto: incluye alto y muy alto.

2.- Alteraciones vasculares de la retina.

Según la clasificación de retinopatía de Wong existe alteración vascular de la retina en tres cuartas partes de los pacientes de estudio. Tienen retinopatía leve aproximadamente la mitad del total de sujetos, cifra que se mantiene en todos los grupos (*figura 15*). La prevalencia de retinopatía moderada es el doble en diabéticos, situándose en el 28 %. Más de la mitad de los pacientes de grupo de sanos presenta alteración vascular de la retina. No hemos detectado ningún caso de retinopatía maligna.

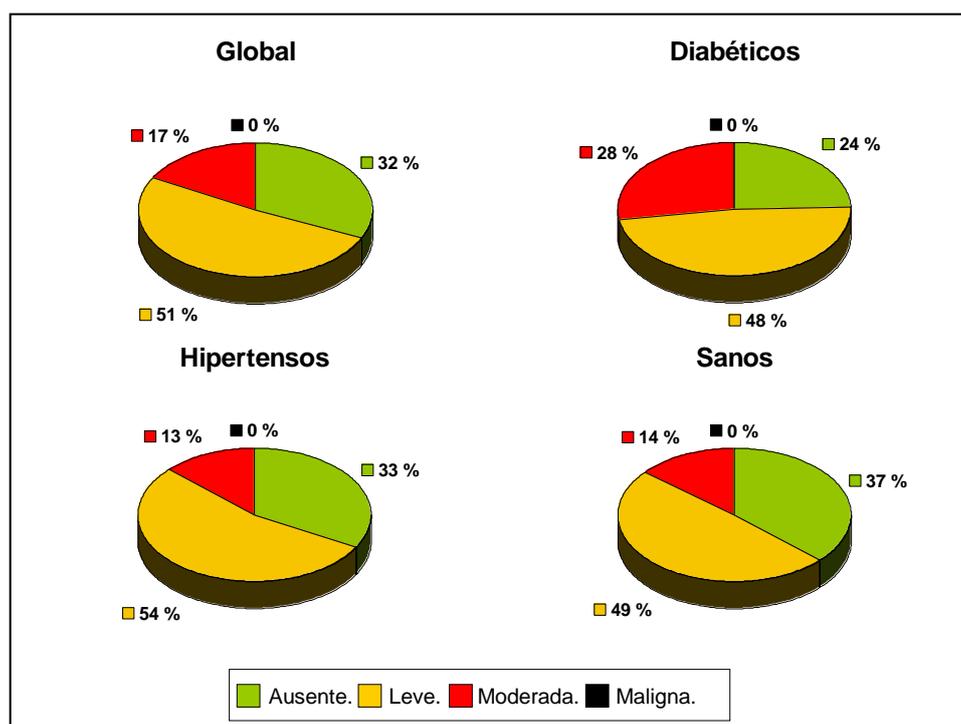


Figura 15.- Porcentaje de sujetos con retinopatía según clasificación de Wong. Global y por grupos. Las diferencias entre los cuatro grupos son estadísticamente significativas, $p < 0,05$.

Utilizando la clasificación de Keith-Wagener-Baker (*figura 16*) observamos resultados similares, con retinopatía en tres cuartas partes de los sujetos estudiados. Aproximadamente la mitad de ellos tienen retinopatía en estadios I y II. La proporción de pacientes en estadio III dentro del grupo de diabéticos es del 24 %, doblando a la del grupo de hipertensos. Hay presencia de retinopatía en el 63 % de los sanos.

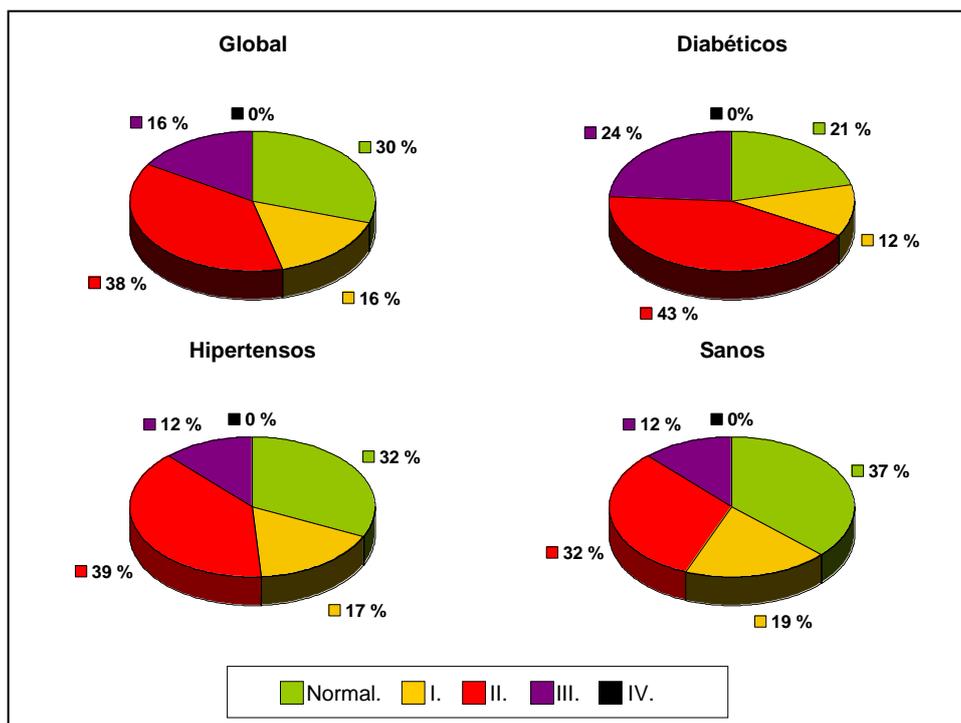


Figura 16.- Porcentaje de sujetos con retinopatía según clasificación de Keith-Wagener-Baker. Global y por grupos.

Las diferencias entre los 4 grupos son estadísticamente significativas, $p < 0,05$.

La *tabla 23* muestra los diámetros medios arteriales y venosos en global y por grupos, así como su IAV. No hay diferencias significativas entre los grupos para ninguna de las variables, pero los mayores diámetros medios de los vasos se dan en general en los diabéticos. Las venas de ojo izquierdo de los pacientes hipertensos tienen el mayor diámetro medio: $145,51 \pm 76,97 \mu\text{m}$. El grupo de hipertensos es el que presenta un menor diámetro arterial y un menor IAV, y los sanos tienen las venas de la retina de menor calibre.

Tabla 23.- Diámetros arteriolar y venulosos, índice arteriovenoso de la retina. Global y por grupos.

		Global	Diabéticos	Hipertensos	Sanos	p
Diámetro arteriolar	Derecho	107,90 ± 14,10	111,14 ± 13,73	106,77 ± 13,96	107,34 ± 14,46	0,074
	Izquierdo	107,86 ± 13,11	110,85 ± 15,50	106,79 ± 12,51	107,51 ± 11,84	0,089
	Medio	107,10 ± 12,79	110,81 ± 13,86	106,99 ± 12,55	107,35 ± 11,91	0,055
Diámetro venuloso	Derecho	139,29 ± 18,45	143,09 ± 18,30	138,97 ± 17,53	136,47 ± 20,11	0,077
	Izquierdo	143,59 ± 57,30	144,51 ± 22,04	145,51 ± 76,97	138,94 ± 17,51	0,687
	Medio	141,46 ± 30,69	143,66 ± 19,88	142,13 ± 38,87	137,91 ± 16,85	0,411
IAV	Derecho	0,80 ± 0,14	0,81 ± 0,13	0,79 ± 0,14	0,83 ± 0,14	0,250
	Izquierdo	0,78 ± 0,11	0,79 ± 0,14	0,77 ± 0,10	0,79 ± 0,11	0,674
	Medio	0,79 ± 0,11	0,80 ± 0,14	0,79 ± 0,11	0,80 ± 0,11	0,529

Variables expresadas en μm , como media \pm desviación estándar. Sanos: sujetos no diabéticos ni hipertensos.

3.- Fiabilidad y validez del software *AVindex Calculator* para la determinación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina.

La *tabla 24* muestra la comparación entre los dos observadores de las medidas de los diámetros de arteriolas y vénulas y del IAV calculado. Únicamente se encontró una diferencia significativa en las venas del cuadrante temporal superior del ojo derecho, con una diferencia de 2,19 μm (IC 95 %= 0,66 a 3,72). Esto repercute en el grosor medio de las venas derechas y el IAV derecho con una diferencia de -0,01 μm (IC 95 %= -0,02 a 0,001).

Tabla 24.- Comparación de medidas de diámetros vasculares de la retina entre dos observadores.

		Media		Diferencia de medias	IC 95%		p
		O-1	O-2		Límite inferior	Límite superior	
Temporal superior	Arteriolar derecho	105,21	105,12	0,09	-0,62	0,80	0,807
	Venuloso derecho	136,37	134,17	2,19	0,66	3,72	0,005
	IAV derecho	0,78	0,79	-0,01	-0,02	0,00	0,037
	Arteriolar izquierdo	106,13	106,29	-0,16	-1,27	0,95	0,777
	Venuloso izquierdo	136,93	135,78	1,16	-0,24	2,56	0,104
	IAV izquierdo	0,79	0,80	-0,01	-0,02	0,00	0,237
Temporal inferior	Arteriolar derecho	106,14	106,27	-0,12	-0,92	0,67	0,757
	Venuloso derecho	142,00	141,95	0,05	-1,22	1,31	0,942
	IAV derecho	0,76	0,76	0,00	-0,01	0,00	0,170
	Arteriolar izquierdo	106,17	106,34	-0,17	-1,09	0,75	0,718
	Venuloso izquierdo	139,53	140,50	-0,97	-2,20	0,26	0,123
	IAV izquierdo	0,77	0,77	0,00	0,00	0,01	0,349
Global	Arteriolar derecho	105,89	106,12	-0,22	-0,89	0,44	0,506
	Venuloso derecho	139,61	138,16	1,45	0,37	2,54	0,009
	IAV derecho	0,77	0,78	-0,01	-0,02	0,00	0,006
	Arteriolar izquierdo	106,37	106,14	0,23	-0,65	1,11	0,602
	Venuloso izquierdo	139,42	138,95	0,47	-0,63	1,57	0,397
	IAV izquierdo	0,77	0,78	0,00	-0,01	0,01	0,757

O1:observador 1; O2: observador 2; IAV: índice arteriovenoso.

El coeficiente de correlación intraclase **interobservador** osciló entre 0,956 (IC 95 %= 0,935 a 0,970) en las arterias del cuadrante temporal superior izquierdo y 0,986 (IC 95 %= 0,979 a 0,991) en las arterias del cuadrante temporal superior derecho (Tabla 25). El coeficiente de correlación intraclase **intraobservador** fue 0,998 (IC 95 %= 0,997 a 0,999) para el diámetro venuloso, 0,969 (IC 95 %= 0,940 a 0,984) para el arterial y 0,981 (IC 95 %= 0,965 a 0,990) para el IAV.

Tabla 25.- Coeficiente de correlación intraclase para los diámetros vasculares de la retina entre dos observadores.

		Coeficiente de correlación	IC 95%		p
			Límite inferior	Límite superior	
Temporal superior	Arteriolar derecho	0,986	0,979	0,991	<0,001
	Venuloso derecho	0,958	0,935	0,972	<0,001
	IAV derecho	0,958	0,937	0,972	<0,001
	Arteriolar izquierdo	0,956	0,935	0,970	<0,001
	Venuloso izquierdo	0,973	0,961	0,982	<0,001
	IAV izquierdo	0,963	0,946	0,975	<0,001
Temporal inferior	Arteriolar derecho	0,982	0,974	0,988	<0,001
	Venuloso derecho	0,974	0,962	0,982	<0,001
	IAV derecho	0,984	0,977	0,989	<0,001
	Arteriolar izquierdo	0,968	0,952	0,978	<0,001
	Venuloso izquierdo	0,971	0,957	0,980	<0,001
	IAV izquierdo	0,964	0,947	0,976	<0,001
Global	Arteriolar derecho	0,982	0,974	0,988	<0,001
	Venuloso derecho	0,974	0,962	0,982	<0,001
	IAV derecho	0,984	0,977	0,989	<0,001
	Arteriolar izquierdo	0,968	0,952	0,978	<0,001
	Venuloso izquierdo	0,971	0,957	0,980	<0,001
	IAV izquierdo	0,964	0,947	0,976	<0,001

IAV: índice arteriovenoso.

En la *figura 17* se muestran los gráficos de Bland-Altman. El límite de acuerdo interobservador en la medida del IAV derecho fue -0,009 (-0,086 a 0,066), y en la del izquierdo -0,001 (-0,085 a 0,083). El límite de acuerdo intraobservador fue -0,005 (-0,057 a 0,047). La correlación entre ojo derecho e izquierdo fue en las arterias de $r = 0,615$, $p < 0,001$, en las venas $r = 0,571$, $p < 0,001$ y en el IAV = 0,407, $p < 0,001$.

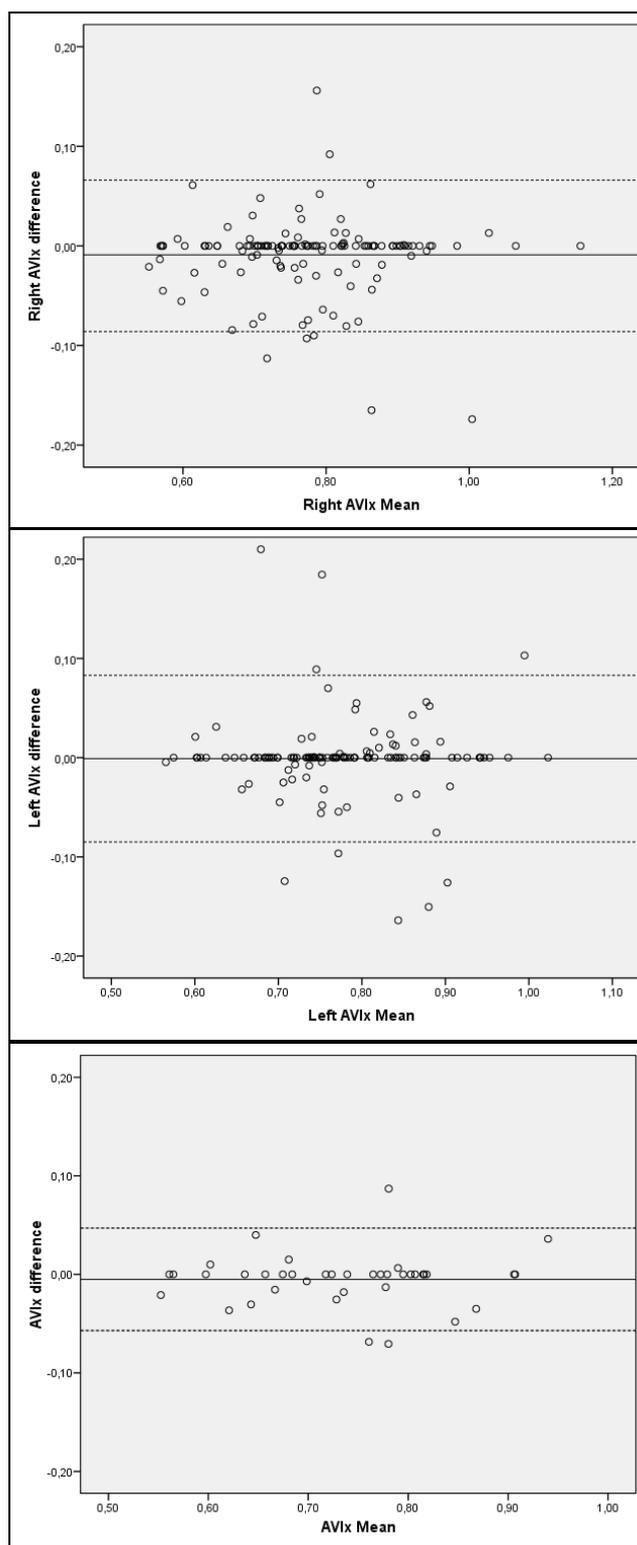


Figura 17.- Gráficos de Bland-Altman. Acuerdos inter e intraobservador.

De superior a inferior: Límite de acuerdo interobservador para el IAV derecho; límite de acuerdo interobservador para el IAV izquierdo; límite de acuerdo intraobservador.

El análisis de la validez mediante regresión lineal múltiple podemos observarlo en la *tabla 26*. El efecto del IAV en el riesgo cardiovascular estimado fue $\beta = -22,16$; $p = 0,026$, manteniéndose la significación estadística al ajustar por edad, pero perdiéndose al ajustar por sexo. El diámetro arterial como variable independiente no muestra ninguna influencia en el riesgo cardiovascular, pero sí el diámetro venoso, manteniéndola después de ajustar por edad y sexo ($\beta = 0,08$; $p = 0,024$). Al utilizar el índice albúmina-creatinina como variable dependiente el comportamiento es similar, con una relación negativa con IAV y positiva con el diámetro de las venas, que se mantiene después de ajustar por edad y sexo ($\beta = -27,35$; $p = 0,042$ y $\beta = 0,187$; $p = 0,010$) y sin influencia del diámetro arterial.

Tabla 26.- Regresión lineal múltiple. Variables independientes: índice arteriovenoso, diámetro arteriolar y diámetro venuloso. Variables dependientes: riesgo cardiovascular e índice albúmina-creatinina.

	M	Índice arteriovenoso				Diámetro arteriolar				Diámetro venuloso			
		R ²	B	IC 95%	p	R ²	B	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	P
RCV	1 ^o	0,028	-22,162	-41,705 a -2,619	0,026	<0,001	-0,003	0,162 a 0,156	0,971	0,030	0,124	0,017 a 0,230	0,023
	2 ^o	0,280	-20,688	-37,565 a 3,811	0,017	0,255	0,004	-0,133 a 0,142	0,951	0,286	0,125	0,034 a 0,216	0,008
	3 ^o	0,535	-13,273	-26,956 a 0,409	0,057	0,525	0,007	-0,103 a 0,117	0,897	0,539	0,085	0,011 a 0,159	0,024
IAC	1 ^o	0,029	-29,740	-55,896 a -3,583	0,026	0,001	0,044	-0,170 a 0,259	0,684	0,042	0,195	0,054 a 0,337	0,007
	2 ^o	0,036	-29,422	-55,572 a -3,273	0,028	0,009	0,046	-0,169 a 0,261	0,672	0,050	0,196	0,055 a 0,337	0,007
	3 ^o	0,045	-27,350	-53,661 a -1,039	0,042	0,022	0,051	-0,163 a 0,265	0,637	0,059	0,187	0,045 a 0,328	0,010

M: modelo. 1^o modelo: sin ajuste, 2^o modelo: ajuste por edad, 3^o modelo: ajuste por edad y sexo. IAV: índice arteriovenoso. RCV: riesgo cardiovascular estimado con ecuación de D'Agostino. IAC: índice albúmina-creatinina.

4.- Relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con la presión arterial y su ritmo circadiano.

Al analizar los diámetros vasculares de la retina según el **patrón circadiano** de la presión arterial (*figura 18*), observamos que en global son los pacientes con patrón *riser* los que tienen un mayor calibre arteriolar, con una media de $110,99 \pm 13,24 \mu\text{m}$. En cuanto al diámetro venuloso, son los pacientes con patrón *extreme dipper* los que presentan valores mayores, $144,68 \pm 23,06 \mu\text{m}$ de media.

Analizando por grupos de estudio los mayores diámetros arteriulares y venulosos se encuentran en los pacientes diabéticos con patrón *riser*, siendo de $121,68 \pm 7,73 \mu\text{m}$ y de $163,38 \pm 21,60 \mu\text{m}$, respectivamente. Los pacientes sanos con patrón *extreme dipper* tienen arteriolas más estrechas, y los que tienen el patrón fisiológico *dipper* tienen venas más estrechas.

Los valores medios del IAV según el patrón circadiano de la presión arterial se muestran en la *figura 19*. Los pacientes *extreme dipper* tienen los IAV medios más bajos. Analizando por grupos de estudio, los diabéticos e hipertensos con patrón fisiológico *dipper* son los que tienen un IAV mayor dentro de sus grupos, $0,82 \pm 0,14$ y $0,80 \pm 0,13$, respectivamente. El mayor IAV medio encontrado es el de los sanos con patrón *riser*, con un valor de $0,90 \pm 0,15$.

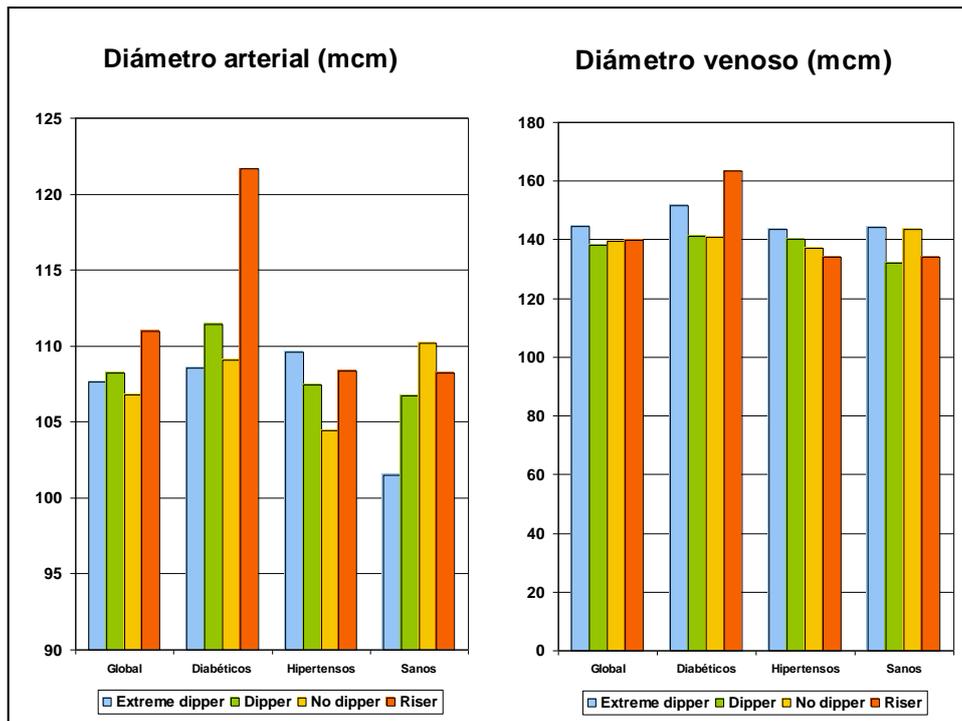


Figura 18.- Patrón circadiano de la presión arterial y diámetros vasculares de la retina. mcm: micrómetros.

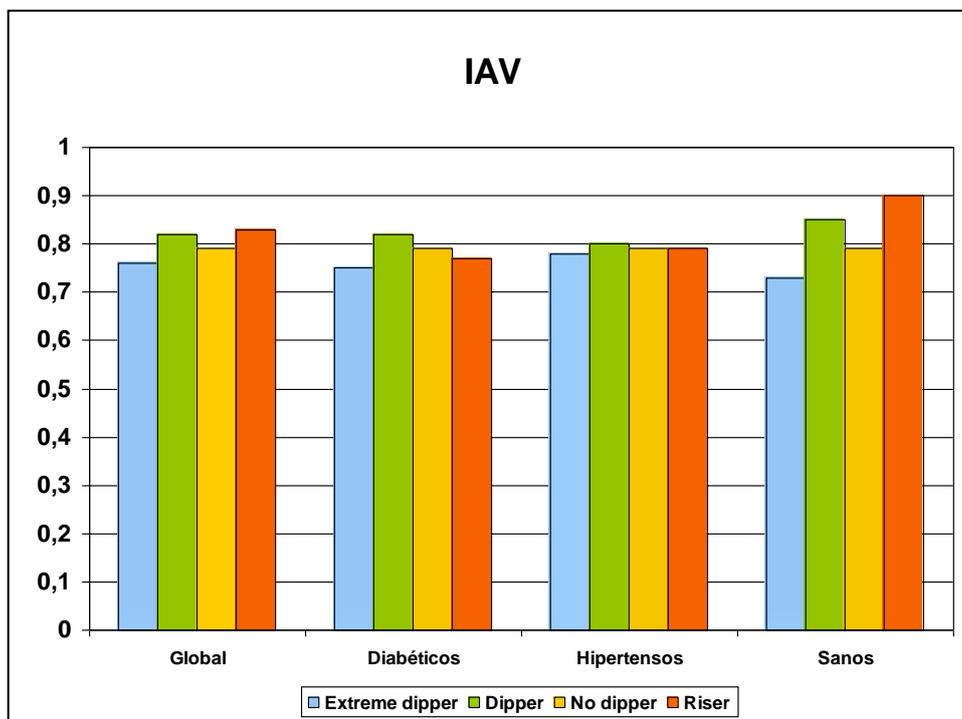


Figura 19.- Patrón circadiano de la presión arterial e índice arteriovenoso. IAV: índice arteriovenoso.

Resultados.

Las *tablas 26 y 27* recogen el estudio de la correlación de los diámetros vasculares de la retina y el IAV con la presión arterial, la presión de pulso, la frecuencia cardiaca, la ratio noche-día de la PAS, la ratio noche-día de la FC y los porcentajes de descenso de PAS y PAD.

En el estudio en **global** (*tabla 27*) encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa de la PAD clínica con el diámetro arteriolar, y positiva con la PP clínica. También existe una correlación positiva entre la PP clínica y el IAV. Con AMPA encontramos una correlación negativa de la PAD media en 2ª y 3ª toma con el diámetro arteriolar y el IAV. Con este mismo método hallamos una correlación negativa significativa entre la FC y el IAV. Con MAPA de 24 horas aparece una correlación negativa entre la PAD y el IAV, y positiva entre la FC y el diámetro venuloso. Estas mismas correlaciones, aunque ligeramente menos intensas, aparecen en el estudio con MAPA en periodo de actividad, y solo para la FC en periodo de reposo. La ratio noche-día de PAS y FC y los porcentajes de descenso de PAS y PAD no se correlacionan significativamente con ninguna de las variables estudiadas.

En la *tabla 28* se muestran las correlaciones de los diámetros arteriales y venosos y del índice arteriovenoso con la presión arterial y la frecuencia cardiaca, en los subgrupos de pacientes diabéticos, hipertensos y sanos, utilizando los distintos métodos de medida.

Tabla 27.- Correlación presión arterial, presión de pulso, frecuencia cardiaca, ratio noche-día con diámetros arteriales, venosos e IAV. Global.

	Diámetro arterial	Diámetro venoso	IAV
	r	r	r
PAC			
PAS	-0,003	0,022	0,012
PAD	-0,122*	-0,010	-0,114
PP	0,112*	0,025	0,122*
FC	0,007	0,055	-0,054
AMPA			
PAS media 2ª y 3ª	-0,056	0,042	-0,052
PAD media 2ª y 3ª	-0,149**	0,31	-0,200**
PP	0,048	0,029	0,100
FC	-0,009	0,106	-0,178**
MAPA 24 horas			
PAS	-0,033	0,057	-0,058
PAD	-0,050	0,086	-0,157**
PP	0,009	-0,014	0,083
FC	0,040	0,125*	-0,091
MAPA actividad			
PAS	-0,047	0,062	-0,068
PAD	-0,061	0,085	-0,156*
PP	0,003	-0,009	0,074
FC	0,045	0,121*	-0,085
MAPA reposo			
PAS	0,003	0,023	-0,011
PAD	-0,008	0,069	-0,112
PP	-0,029	-0,027	-0,035
FC	0,032	0,121*	-0,083
Ratio noche/día PAS	0,059	-0,025	0,047
Ratio noche/día FC	-0,010	-0,007	-0,001
% Descenso PAS	-0,059	0,025	-0,047
% Descenso PAD	-0,065	-0,009	-0,028

IAV: índice arteriovenoso. PAC: presión arterial clínica. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PP: presión de pulso. FC: frecuencia cardiaca. AMPA: automedida de la presión arterial. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial. * p < 0,05; ** p < 0,01.

Tabla 28.- Correlación de la presión arterial, presión de pulso, frecuencia cardiaca, ratio noche-día con diámetros arteriales, venosos e IAV. Por grupos de estudio.

	Diámetro arterial			Diámetro venoso			IAV		
	R			r			r		
	DM	HTA	S	DM	HTA	S	DM	HTA	S
PAC									
PAS	-0,110	0,017	0,091	-0,178	-0,020	0,269*	0,133	0,059	-0,020
PAD	-0,160	-0,108	-0,095	-0,067	-0,065	0,127	-0,048	-0,082	-0,112
PP	-0,012	0,123	0,187	-0,171	-0,003	0,186	0,200	0,154	0,091
FC	0,102	-0,132	0,189	0,220	-0,073	0,139	-0,108	-0,048	-0,043
AMPA									
PAS media 2ª y 3ª	-0,092	-0,078	-0,020	-0,093	0,012	0,151	-0,060	-0,026	-0,041
PAD media 2ª y 3ª	-0,101	-0,179*	-0,075	0,049	-0,007	0,098	-0,184	-0,193*	-0,161
PP	-0,049	0,056	0,032	-0,143	0,022	0,110	0,048	0,143	0,070
FC	0,157	-0,154*	0,077	0,261*	-0,046	0,230*	-0,214	-0,138	-0,318*
MAPA 24 horas									
PAS	-0,065	-0,002	-0,032	-0,040	0,095	0,050	0,113	-0,080	-0,074
PAD	0,152	-0,059	-0,074	0,168	0,094	0,104	0,038	-0,184*	-0,220
PP	-0,180	0,061	0,034	-0,168	0,028	-0,040	0,081	0,090	0,122
FC	0,187	-0,052	0,061	0,342**	0,023	0,131	-0,181	-0,055	-0,166
MAPA actividad									
PAS	-0,103	0,007	-0,083	-0,078	0,116	0,057	0,155	-0,078	-0,141
PAD	0,111	-0,057	-0,096	0,137	0,098	0,109	0,045	-0,179*	-0,234
PP	-0,188	0,071	-0,001	-0,184	0,047	-0,046	0,108	0,087	0,081
FC	0,189	-0,049	0,070	0,326**	0,026	0,124	-0,181	-0,046	-0,167
MAPA reposo									
PAS	0,016	-0,025	0,093	0,023	0,004	0,049	0,039	-0,054	0,084
PAD	0,213	-0,059	0,038	0,183	0,037	0,123	0,037	-0,144	-0,116
PP	0,062	-0,022	-0,017	-0,107	0,047	-0,056	0,170	-0,094	-0,012
FC	0,127	-0,044	0,062	0,315**	-0,023	0,197	-0,180	-0,048	-0,112
Ratio noche-día PAS	0,140	-0,048	0,171	0,113	-0,129	0,031	-0,080	-0,002	0,176
Ratio noche-día FC	-0,182	0,528	0,004	-0,026	-0,067	0,118	0,001	-0,006	0,041
% Descenso PAS	-0,140	0,048	-0,171	-0,113	0,129	-0,031	0,080	0,002	-0,176
% Descenso PAD	-0,154	0,012	-0,136	-0,088	0,084	-0,030	0,005	0,005	-0,112

IAV: índice arteriovenoso. PAC: presión arterial clínica. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PP: presión de pulso. FC: frecuencia cardiaca. AMPA: automedida de la presión arterial. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial. DM: diabéticos. HTA: hipertensos. S: sanos. * p < 0.05; ** p < 0.01.

5.- Relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con las lesiones orgánicas subclínicas.

La *tabla 29* muestra los diámetros vasculares de la retina y el IAV según la presencia o ausencia de **lesiones orgánicas subclínicas vasculares**. Analizando la muestra en global encontramos las siguientes diferencias: los pacientes con alteración del GIM carotídeo tienen mayores diámetros arteriales, y los pacientes con VOP patológica tienen mayor IAV medio. Dentro de los grupos de sujetos diabéticos y sanos no encontramos diferencias estadísticamente significativas para los diámetros vasculares o el IAV según presencia o no de LOS vascular. En el grupo de pacientes hipertensos sí se observan diferencias significativas en el diámetro arterial medio, que es menor en pacientes con GIM < 0,9. Los pacientes con ITB patológico también presentan un menor IAV medio.

En la *tabla 30* se detallan las medidas de los diámetros vasculares de la retina y el IAV calculado, según la presencia o ausencia de **lesión orgánica subclínica cardíaca** valorada mediante el PDV de Cornell. En el análisis global hemos encontrado diferencias para el diámetro arteriolar, siendo este menor en los pacientes con hipertrofia ventricular electrocardiográfica. En diabéticos es el diámetro venuloso el que resulta menor en los pacientes con PDV > 2440. No encontramos diferencias dentro de los grupos de hipertensos y sanos. El IAV es menor entre los pacientes con LOS cardíaca en todos los grupos de estudio, aunque sin alcanzar significación estadística.

Resultados.

Tabla 29.- Lesión vascular subclínica y diámetros vasculares e IAV de la retina. Global y por grupos.

	GIM <0,9	GIM >0,9	VOP <12	VOP >12	ITB>0,9	ITB<0,9
GLOBAL						
Arteria*	106,68±13,73	114,21±13,42	106,85±13,55	111,95±13,98	111,40±14,23	107,90±14,10
Vena	138,90±17,62	141,29±19,17	141,25±19,49	135,96±14,77	141,98±19,29	139,29±18,45
IAV[#]	0,80±0,13	0,83±0,14	0,78±0,12	0,86±0,17	0,80±0,12	0,80±0,14
DIABÉTICOS						
Arteria	111,48±11,98	112,92±14,96	111,26±11,99	111,59±13,45	115,23±15,74	111,14±13,73
Vena	144,61±18,70	142,38±15,92	145,28±20,58	136,05±8,54	150,72±14,32	143,09±18,30
IAV	0,8±0,12	0,79±0,15	0,79±0,10	0,82±0,17	0,74±0,06	0,81±0,13
HIPERTENSOS						
Arteria*	105,44±13,80	115,70±12,30	105,96±14,31	112,44±15,61	110,74±9,62	106,77±13,96
Vena	138,48±17,15	143,27±19,57	140,74±18,70	138,87±15,72	139,94±18,37	138,97±17,53
IAV*	0,78±0,13	0,85±0,13	0,77±0,12	0,87±0,19	0,82±0,14	0,79±0,14
SANOS						
Arteria	106,05±14,20	112,68±13,60	105,15±12,18	109,53±0,00	105,52±18,27	107,34±14,46
Vena	135,86±17,19	129,03±26,76	138,90±20,48	103,29±0,00	129,64±23,22	136,47±20,11
IAV	0,82±0,11	0,89±0,09	0,79±0,11	1,06±0,00	0,84±0,10	0,83±0,14

GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. ITB: índice tobillo-brazo. Sanos: sujetos no diabéticos ni hipertensos. * p < 0,05 entre GIM <0,9 y GIM >0,9. # p < 0,05 entre VOP <12 y VOP >12. * p < 0,05 entre ITB<0,9 y ITB>0,9.

La *tabla 31* muestra los diámetros medios vasculares y el IAV de la retina según la presencia o ausencia de **lesión orgánica subclínica renal**, valorada mediante la tasa de filtrado glomerular y el índice albúmina-creatinina. El análisis estadístico no ha evidenciado diferencias, aunque en general tanto los diámetros arteriolares como el IAV son menores en los grupos que presentan lesiones subclínicas.

Tabla 30.- Lesión cardíaca subclínica y diámetros vasculares e IAV de la retina. Global y por grupos.

	PDV Cornell < 2440	PDV Cornell > 2440
GLOBAL		
Arteria*	108,54 ± 14,31	102,96 ± 11,47
Vena	139,92 ± 18,53	134,97 ± 17,04
IAV	0,81 ± 0,14	0,78 ± 0,14
DIABÉTICOS		
Arteria	112,01 ± 13,85	103,86 ± 10,90
Vena*	144,77 ± 18,08	129,07 ± 14,27
IAV	0,81 ± 0,13	0,77 ± 0,07
HIPERTENSOS		
Arteria	107,52 ± 14,05	101,61 ± 12,44
Vena	139,54 ± 17,63	135,03 ± 16,66
IAV	0,80 ± 0,13	0,78 ± 0,15
SANOS		
Arteria	107,48 ± 14,93	106,73 ± 8,82
Vena	136,32 ± 20,01	142,60 ± 21,36
IAV	0,83 ± 0,14	0,78 ± 0,18

PDV: producto duración-voltaje de Cornell. *p< 0,05 entre PDV < 2440 ms x mV y PDV > 2440 ms x mV.

Las correlaciones de las cifras medias de los distintos parámetros que evalúan las lesiones orgánicas subclínicas con los diámetros vasculares y el IAV de la retina en global figuran en la *tabla 32*. Existe correlación positiva del GIM y la VOP con el diámetro arteriolar y el IAV. También hallamos una correlación negativa del PDV de Cornell con el diámetro arteriolar.

Resultados.

Tabla 31.- Lesión renal subclínica y diámetros vasculares e IAV de la retina. Global y por grupos.

	TFG < 60	TFG > 60	IAC normal	IAC patológico
GLOBAL				
Arteria	107,73 ± 14,11	112,28 ± 13,82	108,10 ± 14,42	109,66 ± 9,43
Vena	139,33 ± 18,50	139,94 ± 18,32	139,06 ± 18,75	144,07 ± 14,72
IAV	0,80 ± 0,14	0,82 ± 0,13	0,81 ± 0,14	0,80 ± 0,14
DIABÉTICOS				
Arteria	110,93 ± 13,98	116,25 ± 1,43	111,72 ± 14,47	108,64 ± 6,31
Vena	143,01 ± 18,37	144,95 ± 20,02	143,75 ± 18,64	135,84 ± 16,86
IAV	0,80 ± 0,13	0,83 ± 0,11	0,81 ± 0,13	0,81 ± 0,10
HIPERTENSOS				
Arteria	106,71 ± 14,08	109,40 ± 12,61	106,69 ± 14,30	109,83 ± 11,02
Vena	139,11 ± 17,65	138,65 ± 16,65	138,46 ± 17,72	145,17 ± 14,76
IAV	0,79 ± 0,14	0,81 ± 0,18	0,79 ± 0,13	0,80 ± 0,16
SANOS				
Arteria	106,90 ± 14,05	115,78 ± 21,73	107,85 ± 14,26	110,48 ± 5,31
Vena	136,34 ± 20,01	139,09 ± 25,30	136,18 ± 20,36	151,89 ± 4,18
IAV	0,83 ± 0,15	0,83 ± 0,12	0,83 ± 0,14	0,77 ± 0,02

TFG: tasa de filtrado glomerular en ml/min. IAC: índice albúmina-creatinina patológico: Varón ≥ 22; mujer ≥31 mg/g de creatinina.

Tabla 32.- Correlación de las lesiones orgánicas subclínicas con los diámetros vasculares e IAV de la retina. Global.

	Diámetro arterial	Diámetro venoso	IAV
	r	r	r
GIM (mm)	0,137*	0,039	0,128*
VOP (m/s)	0,182**	0,012	0,159*
ITB medio	-0,061	-0,076	0,031
PDV (ms x mV)	-0,144*	-0,076	-0,053
MDRD (ml/min)	-0,019	0,031	-0,016
IAC	0,069	0,098	-0,049

IAV: índice arteriovenoso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. MDRD: Filtrado glomerular según *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina. * p < 0,05. ** p < 0,01.

En pacientes diabéticos (*tabla 33*) hay correlaciones negativas del ITB medio y el PDV de Cornell con el diámetro venoso.

Tabla 33.- Correlación de las lesiones orgánicas subclínicas con los diámetros vasculares e IAV de la retina. Diabéticos.

	Diámetro arterial	Diámetro venoso	IAV
	r	r	r
GIM (mm)	0,017	-0,052	0,050
VOP (m/s)	-0,088	-0,277	0,031
ITB medio	-0,085	-0,253*	0,255
PDV (ms x mV)	-0,202	-0,290*	-0,062
MDRD (ml/min)	0,004	0,030	0,020
IAC	0,109	0,177	-0,126

IAV: índice arteriovenoso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. MDRD: Filtrado glomerular según *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina. * $p < 0,05$.

En sujetos hipertensos solo existe una correlación positiva significativa entre la VOP y el IAV (*tabla 34*).

En sanos aparece una correlación positiva estadísticamente significativa del GIM y el ITB con el IAV, y de la VOP con el diámetro arteriolar (*tabla 35*).

La *tabla 36* muestra los resultados del análisis multivariante mediante regresión múltiple, considerando variables independientes el IAV, el diámetro arteriolar y el diámetro venuloso, y variables dependientes los parámetros que evalúan las lesiones orgánicas subclínicas (GIM, VOP, ITB, PDV Cornell, filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD, IAC), ajustados por edad y por sexo. Encontramos relación significativa entre el IAV y el PDV de

Resultados.

Cornell, significación que se mantiene tras los ajustes. El mayor valor de β no estandarizado se encuentra en la relación del IAV con el PDV tras el ajuste por edad ($\beta = -9,054$; $p = 0,003$). No hemos encontrado relación del IAV con el GIM, el ITB, el filtrado glomerular valorado con MDRD ni con el índice albúmina-creatinina. También existe relación entre el diámetro arteriolar y el PDV de Cornell, manteniéndose tras los ajustes por edad y sexo.

En el grupo de **diabéticos** (tabla 37), hay relación entre el IAV y el PDV de Cornell, manteniéndose tras ajustar por edad y desapareciendo al ajustar por sexo. También existe relación de los diámetros arteriolares y venulosos con el PDV de Cornell, aunque desaparece tras ajustar por edad.

Dentro de los grupos de sujetos **hipertensos y sanos** no aparecen relaciones estadísticamente significativas entre los diámetros vasculares o el IAV y las LOS (tablas 38 y 39).

Tabla 34.- Correlación de las lesiones orgánicas subclínicas con los diámetros vasculares e IAV de la retina. Hipertensos.

	Diámetro arterial	Diámetro venoso	IAV
	r	r	r
GIM (mm)	0,087	0,012	0,129
VOP (m/s)	0,153	0,010	0,217*
ITB medio	-0,046	-0,075	0,057
PDV (ms x mV)	-0,124	-0,048	0,016
MDRD (ml/min)	0,032	0,088	-0,014
IAC	0,022	0,010	0,047

IAV: índice arteriovenoso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. MDRD: Filtrado glomerular según *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina. * $p < 0,05$.

Tabla 35.- Correlación de las lesiones orgánicas subclínicas con los diámetros vasculares e IAV de la retina. Sanos.

	Diámetro arterial	Diámetro venoso	IAV
	r	r	r
GIM (mm)	0,209	-0,009	0,283*
VOP (m/s)	0,453**	0,222	0,267
ITB medio	-0,012	0,175	-0,271*
PDV (ms x mV)	-0,153	0,005	-0,156
MDRD (ml/min)	-0,205	-0,116	-0,054
IAC	0,022	0,114	-0,075

IAV: índice arteriovenoso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. MDRD: Filtrado glomerular según *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

Tabla 36.- Regresión múltiple: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variables dependientes: GIM, VOP, ITB, PDV Cornell, filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD e IAC. Global.

	Índice arteriovenoso					Diámetro arteriolar				Diámetro venuloso			
	M	R ²	B	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p
GIM	1°	0,007	0,091	-0,020 a 0,202	0,109	0,009	0,001	0,000 a 0,002	0,076	0,000	0,000	-0,001 a 0,001	0,703
	2°	0,394	0,013	-0,074 a 0,100	0,771	0,401	0,001	0,000 a 0,001	0,111	0,399	0,000	0,000 a 0,001	0,203
	3°	0,442	0,027	-0,057 a 0,111	0,530	0,444	0,000	0,000 a 0,001	0,275	0,442	0,000	0,000 a 0,001	0,613
VOP	1°	0,007	1,772	-1,068 a 4,613	0,220	0,012	0,019	-0,003 a 0,042	0,093	0,000	0,001	-0,015 a 0,016	0,933
	2°	0,340	0,920	-1,396 a 3,236	0,435	0,345	0,016	-0,002 a 0,034	0,087	0,337	0,002	-0,010 a 0,015	0,706
	3°	0,344	1,109	-1,211 a 3,428	0,347	0,347	0,015	-0,003 a 0,033	0,110	0,340	0,001	-0,012 a 0,014	0,889
ITB	1°	0,001	0,038	-0,085 a 0,162	0,542	0,007	-0,001	-0,002 a 0,000	0,117	0,001	0,000	-0,001 a 0,000	0,608
	2°	0,004	0,028	-0,096 a 0,152	0,662	0,007	-0,001	-0,002 a 0,000	0,107	0,006	0,000	-0,001 a 0,000	0,608
	3°	0,003	0,033	-0,092 a 0,157	0,608	0,006	-0,001	-0,002 a 0,000	0,096	0,007	0,000	-0,001 a 0,000	0,549
PDV	1°	0,019	-8,152	-14,173 a - 2,130	0,008	0,022	-0,077	-0,129 a - 0,024	0,004	0,002	-0,009	-0,031 a 0,013	0,407
	2°	0,037	-9,054	-15,042 a - 3,065	0,003	0,034	-0,079	-0,131 a - 0,027	0,003	0,013	-0,009	-0,031 a 0,013	0,404
	3°	0,046	-8,497	-14,479 a - 2,515	0,005	0,047	-0,083	-0,135 a - 0,032	0,002	0,025	-0,012	-0,034 a 0,010	0,266
FG	1°	0,000	-0,146	-16,142 a 15,851	0,986	0,000	0,020	-0,122 a 0,161	0,784	0,001	-0,014	-0,073 a 0,044	0,632
	2°	0,058	3,469	-12,105 a 19,043	0,662	0,061	0,029	-0,108 a 0,166	0,675	0,061	-0,014	-0,071 a 0,043	0,625
	3°	0,055	3,652	-12,008 a 19,311	0,647	0,058	0,029	-0,108 a 0,166	0,677	0,059	-0,014	-0,072 a 0,043	0,620
IAC	1°	0,000	-7,478	-93,634 a 78,679	0,865	0,010	0,794	-0,017 a 1,605	0,055	0,002	0,145	-0,189 a 0,479	0,392
	2°	0,003	-11,364	-97,934 a 75,207	0,796	0,008	0,782	-0,030 a 1,593	0,059	0,000	0,145	-0,189 a 0,479	0,394
	3°	0,004	-8,603	-95,704 a 78,498	0,846	0,007	0,762	-0,051 a 1,575	0,066	0,000	0,129	-0,207 a 0,466	0,450

M: modelo. 1° modelo: sin ajuste, 2° modelo: ajuste por edad, 3° modelo: ajuste por edad y sexo. IAV: índice arteriovenoso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. FG: filtración glomerular según *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina.

Tabla 37.- Regresión múltiple: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variables dependientes: GIM, VOP, ITB, PDV Cornell, filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD e IAC. Diabéticos.

	Índice arteriovenoso					Diámetro arteriolar					Diámetro venuloso		
	M	R ²	B	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p
GIM	1°	0,001	-0,028	-0,209 a 0,152	0,757	0,009	-0,001	-0,003 a 0,001	0,390	0,006	0,000	-0,002 a 0,001	0,476
	2°	0,265	-0,076	-0,231 a 0,079	0,329	0,252	0,000	-0,002 a 0,002	0,917	0,256	0,000	-0,001 a 0,002	0,469
	3°	0,306	-0,051	-0,203 a 0,102	0,509	0,286	0,000	-0,002 a 0,002	0,970	0,288	0,000	-0,001 a 0,001	0,613
VOP	1°	0,001	0,951	-6,471 a 8,372	0,798	0,018	-0,025	-0,076 a 0,026	0,328	0,071	-0,032	-0,063 a 0,000	0,051
	2°	0,312	1,385	-4,719 a 7,489	0,650	0,249	0,008	-0,039 a 0,054	0,739	0,258	-0,013	-0,042 a 0,017	0,397
	3°	0,297	1,362	-4,860 a 7,584	0,662	0,238	0,006	-0,041 a 0,054	0,793	0,247	-0,013	-0,043 a 0,17	0,402
ITB	1°	0,024	0,180	-0,072 a 0,433	0,159	0,035	-0,002	-0,005 a 0,000	0,076	0,038	-0,002	-0,003 a 0,000	0,065
	2°	0,014	0,167	-0,087 a 0,420	0,194	0,014	-0,002	-0,005 a 0,000	0,096	0,017	-0,002	-0,003 a 0,000	0,083
	3°	0,012	0,148	-0,109 a 0,405	0,255	0,021	-0,002	-0,005 a 0,000	0,088	0,020	-0,001	-0,003 a 0,000	0,093
PDV	1°	0,035	-9,950	-21,418 a 1,517	0,088	0,060	-0,123	-0,228 a 0,019	0,021	0,055	-0,083	-0,156 a -0,010	0,026
	2°	0,089	-11,589	-22,735 a 0,444	0,042	0,062	-0,105	-0,212 a 0,001	0,052	0,056	-0,069	-0,144 a 0,006	0,069
	3°	0,088	-10,787	-22,075 a 0,500	0,061	0,060	-0,104	-0,210 a 0,003	0,056	0,057	-0,071	-0,146 a 0,004	0,063
FG	1°	0,000	2,400	-26,840 a 31,640	0,871	0,000	-0,021	-0,298 a 0,256	0,880	0,001	-0,032	-0,225 a 0,161	0,741
	2°	0,054	6,160	-22,260 a 34,580	0,667	0,081	-0,117	-0,388 a 0,154	0,393	0,087	-0,107	-0,297 a 0,082	0,262
	3°	0,043	5,657	-23,295 a 34,610	0,698	0,074	-0,119	-0,391 a 0,153	0,387	0,079	-0,105	-0,296 a 0,085	0,274
IAC	1°	0,004	-79,103	-382,539 a 224,334	0,605	0,022	1,993	-0,965 a 4,952	0,184	0,020	1,350	-0,719 a 3,419	0,198
	2°	0,004	-84,216	-392,415 a 223,983	0,588	0,002	2,206	-0,838 a 5,250	0,153	0,001	1,518	-0,620 a 3,657	0,162
	3°	0,010	-63,458	-379,654 a 252,739	0,690	0,003	2,309	-0,740 a 5,359	0,136	0,035	1,490	-0,653 a 3,633	0,170

M: modelo. 1° modelo: sin ajuste, 2° modelo: ajuste por edad, 3° modelo: ajuste por edad y sexo. IAV: índice arteriovenoso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. FG: filtración glomerular según *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina.

Tabla 38.- Regresión múltiple: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variables dependientes: GIM, VOP, ITB, PDV Cornell, filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD e IAC. Hipertensos.

	IAV				Diámetro arteriolar					Diámetro venuloso			
	M	R ²	B	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p
GIM	1°	0,013	0,115	-0,031 a 0,262	0,122	0,007	0,001	-0,001 a 0,002	0,269	0,000	0,000	-0,001 a 0,001	0,981
	2°	0,293	0,032	-0,094 a 0,157	0,618	0,300	0,000	-0,001 a 0,001	0,395	0,298	0,000	-0,001 0,001	0,559
	3°	0,345	0,047	-0,074 a 0,168	0,440	0,349	0,000	-0,001 a 0,001	0,786	0,350	0,000	-0,001 a 0,001	0,767
VOP	1°	0,021	2,779	-0,598 a 6,156	0,106	0,019	0,022	-0,006 a 0,049	0,122	0,000	0,002	-0,018 a 0,023	0,816
	2°	0,175	1,698	-1,417 a 4,814	0,283	0,198	0,016	-0,009 a 0,041	0,203	0,188	0,003	-0,016 a 0,021	0,767
	3°	0,179	2,004	-1,143 a 5,151	0,210	0,199	0,014	-0,011 a 0,039	0,267	0,191	-0,001	-0,020 a 0,018	0,946
ITB	1°	0,000	0,027	-0,161 a 0,216	0,776	0,002	-0,001	-0,002 a 0,001	0,505	0,000	0,000	-0,001 a 0,000	0,928
	2°	0,000	0,007	-0,184 a 0,197	0,944	0,002	-0,001	-0,002 a 0,001	0,460	0,009	0,000	-0,001 a 0,000	0,934
	3°	0,005	0,017	-0,174 a 0,208	0,859	0,008	-0,001	-0,002 a 0,001	0,347	0,003	0,000	-0,001 a 0,000	0,774
PDV	1°	0,015	-7,483	-16,312 a 1,345	0,096	0,017	-0,068	-0,142 a 0,005	0,069	0,001	-0,005	-0,029 a 0,019	0,680
	2°	0,004	-7,580	-16,539 a 1,379	0,097	0,007	-0,068	-0,142 a 0,006	0,071	0,001	-0,005	-0,029 a 0,019	0,680
	3°	0,015	-7,560	-16,571 a 1,450	0,100	0,003	-0,071	-0,146 a 0,004	0,064	0,001	-0,006	-0,030 a 0,019	0,653
FG	1°	0,000	-2,898	-26,318 a 20,523	0,807	0,003	0,080	-0,118 a 0,279	0,424	0,000	-0,005	-0,068 a 0,059	0,886
	2°	0,073	4,074	-18,667 a 26,814	0,724	0,073	0,097	-0,094 a 0,288	0,317	0,068	-0,006	-0,067 a 0,056	0,854
	3°	0,071	3,429	-19,408 a 26,265	0,767	0,072	0,110	-0,082 a 0,303	0,261	0,066	-0,002	-0,064 a 0,060	0,949
IAC	1°	0,010	45,715	-20,632 a 112,062	0,176	0,005	0,261	-0,297 a 0,819	0,358	0,000	-0,012	-0,189 a 0,166	0,897
	2°	0,015	37,443	-29,247 a 104,133	0,269	0,010	0,239	-0,317 a 0,794	0,398	0,006	-0,011	-0,187 a 0,166	0,906
	3°	0,010	36,973	-30,118 a 104,064	0,278	0,006	0,258	-0,305 a 0,821	0,368	0,001	-0,007	-0,186 a 0,172	0,942

M: modelo. 1° modelo: sin ajuste, 2° modelo: ajuste por edad, 3° modelo: ajuste por edad y sexo. IAV: índice arteriovenoso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. FG: filtración glomerular según *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina.

Tabla 39.- Regresión múltiple: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variables dependientes: GIM, VOP, ITB, PDV Cornell, filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD e IAC. Sanos.

	IAV					Diámetro arteriolar				Diámetro venuloso			
	M	R ²	B	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p
GIM	1°	0,050	0,295	0,010 a 0,581	0,043	0,037	0,002	0,000 a 0,005	0,084	0,000	0,000	-0,002 a 0,002	0,984
	2°	0,510	0,146	-0,061 a 0,352	0,164	0,504	0,001	-0,001 a 0,003	0,308	0,497	0,000	-0,001 a 0,001	0,944
	3°	0,560	0,125	-0,075 a 0,325	0,219	0,540	0,001	-0,001 a 0,002	0,330	0,534	0,000	-0,001 a 0,001	0,969
VOP	1°	0,024	2,308	-2,021 a 6,637	0,289	0,071	0,035	-0,002 a 0,072	0,064	0,029	0,015	-0,010 a 0,040	0,239
	2°	0,531	0,326	-2,692 a 3,345	0,829	0,547	0,016	-0,010 a 0,043	0,215	0,550	0,012	-0,005 a 0,028	0,175
	3°	0,522	0,283	-2,779 a 3,344	0,853	0,537	0,016	-0,011 a 0,043	0,237	0,540	0,011	-0,006 a 0,029	0,188
ITB	1°	0,020	-0,141	-0,350 a 0,068	0,185	0,001	0,000	-0,002 a 0,002	0,740	0,023	0,001	0,000 a 0,002	0,151
	2°	0,020	-0,154	-0,363 a 0,055	0,147	0,018	0,000	-0,002 a 0,002	0,901	0,016	0,001	0,000 a 0,002	0,188
	3°	0,028	-0,149	-0,357 a 0,059	0,158	0,006	0,000	-0,002 a 0,002	0,902	0,022	0,001	-0,001 a 0,002	0,227
PDV	1°	0,011	-5,886	-17,772 a 6,000	0,328	0,018	-0,068	-0,176 a 0,039	0,210	0,000	0,008	-0,069 a 0,086	0,835
	2°	0,019	-6,346	-18,298 a 5,605	0,294	0,006	-0,077	-0,187 a 0,032	0,162	0,007	0,005	-0,073 a 0,083	0,896
	3°	0,072	-5,782	-17,287 a 5,724	0,321	0,084	-0,078	-0,183 a 0,027	0,145	0,061	-0,004	-0,080 a 0,071	0,910
FG	1°	0,000	-2,719	-36,388 a 30,950	0,873	0,014	-0,171	-0,476 a 0,134	0,269	0,012	-0,111	-0,327 a 0,105	0,309
	2°	0,060	1,215	-31,386 a 33,815	0,941	0,065	-0,105	-0,405 a 0,195	0,489	0,066	-0,082	-0,292 a 0,128	0,441
	3°	0,059	1,919	-30,733 a 34,571	0,907	0,064	-0,105	-0,405 a 0,195	0,487	0,067	-0,093	-0,304 a 0,118	0,384
IAC	1°	0,024	-20,965	-50,110 a 8,180	0,156	0,002	-0,052	-0,326 a 0,222	0,707	0,010	0,090	-0,099 a 0,279	0,348
	2°	0,054	-18,931	-47,507 a 9,646	0,191	0,035	0,000	-0,272 a 0,273	0,998	0,053	0,117	-0,069 a 0,302	0,215
	3°	0,066	-20,120	-48,579 a 8,338	0,163	0,044	-0,004	-0,275 a 0,267	0,977	0,065	0,129	-0,056 a 0,314	0,170

M: modelo. 1° modelo: sin ajuste, 2° modelo: ajuste por edad, 3° modelo: ajuste por edad y sexo. IAV: índice arteriovenoso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. VOP: velocidad de onda de pulso. PDV: producto duración-voltaje de Cornell. FG: filtración glomerular según *Modification of Diet in Renal Disease*. IAC: índice albúmina-creatinina.

6.- Relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con el riesgo cardiovascular.

En la *figura 20* se muestran los diámetros medios de las arteriolas y vénulas de la retina según el riesgo cardiovascular, evaluado mediante la clasificación de la **Sociedad Europea de Hipertensión**. En global, los mayores diámetros pertenecen al grupo de mayor riesgo cardiovascular, con un diámetro medio arterial de $108,89 \pm 13,61 \mu\text{m}$ y venoso de $140,80 \pm 18,35 \mu\text{m}$.

Entre los diabéticos son los pacientes con RCV bajo los que tienen mayor diámetro arterial y venoso. En hipertensos los mayores diámetros arteriales aparecen en los pacientes de mayor RCV, con un diámetro medio de $107,62 \pm 13,02 \mu\text{m}$, y los mayores diámetros venosos en los de menor RCV. En el grupo de sanos el mayor diámetro arterial medio pertenece al grupo de riesgo moderado y el venoso a los de riesgo alto o muy alto. Las diferencias entre los diámetros vasculares de los sujetos de estudio según el RCV han sido estadísticamente significativas en el caso de diámetro venoso en el grupo de sanos.

En cuanto a la relación del IAV con el riesgo cardiovascular evaluado mediante la escala de la guía de hipertensión europea (*figura 21*), el valor más elevado se encuentra en sanos con RCV moderado, $0,85 \pm 0,09$. En global y en hipertensos el IAV más bajo lo presentan los pacientes con RCV moderado, mientras que en diabéticos lo tienen aquellos sujetos con RCV de referencia o bajo.

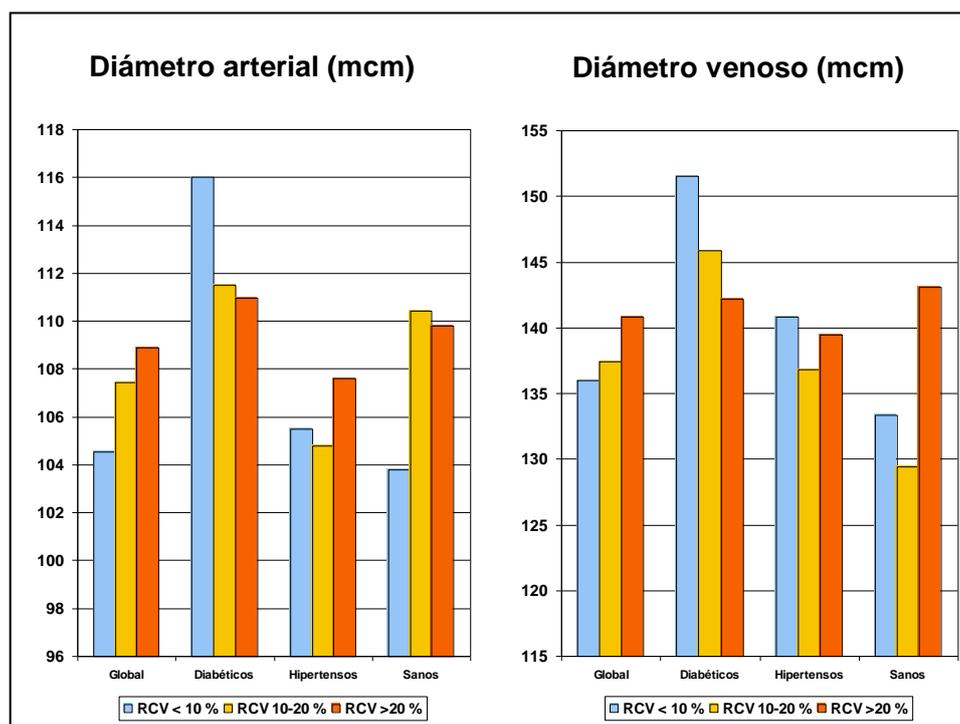


Figura 20.- Riesgo cardiovascular según clasificación de la Sociedad Europea de Hipertensión y diámetros vasculares de la retina. Global y por grupos. RCV: riesgo cardiovascular. < 10 %: incluye riesgo medio y añadido bajo. 10-20 %: incluye riesgo añadido moderado. > 20 %: incluye riesgo añadido alto y muy alto.

En la *figura 22* se muestran los diámetros medios de las arteriolas y vénulas de la retina según el riesgo cardiovascular, pero en este caso utilizando la **clasificación de D'Agostino**. En general los pacientes con menor RCV poseen los menores diámetros arteriolar y venulosos, a excepción de los diabéticos de RCV < 10 %, que poseen los vasos de mayor calibre de todos los grupos, $152,29 \pm 8,50 \mu\text{m}$. El menor diámetro arteriolar medio es el de los hipertensos con RCV < 10 %, $104,47 \pm 15,32 \mu\text{m}$. Hemos encontrado significación estadística para las diferencias entre los diámetros venosos medios de los sujetos de estudio en global, al clasificarlos según su RCV.

Resultados.

En global y en el grupo de pacientes hipertensos, los IAV menores aparecen en los pacientes con mayor RCV, sin embargo en diabéticos y sanos se encuentran en los pacientes con menor RCV. El menor IAV medio es el de los diabéticos con RCV < 10 %, $0,71 \pm 0,08$, y el mayor el de los diabéticos con RCV 10-20 %, $0,88 \pm 0,07$ (figura 23).

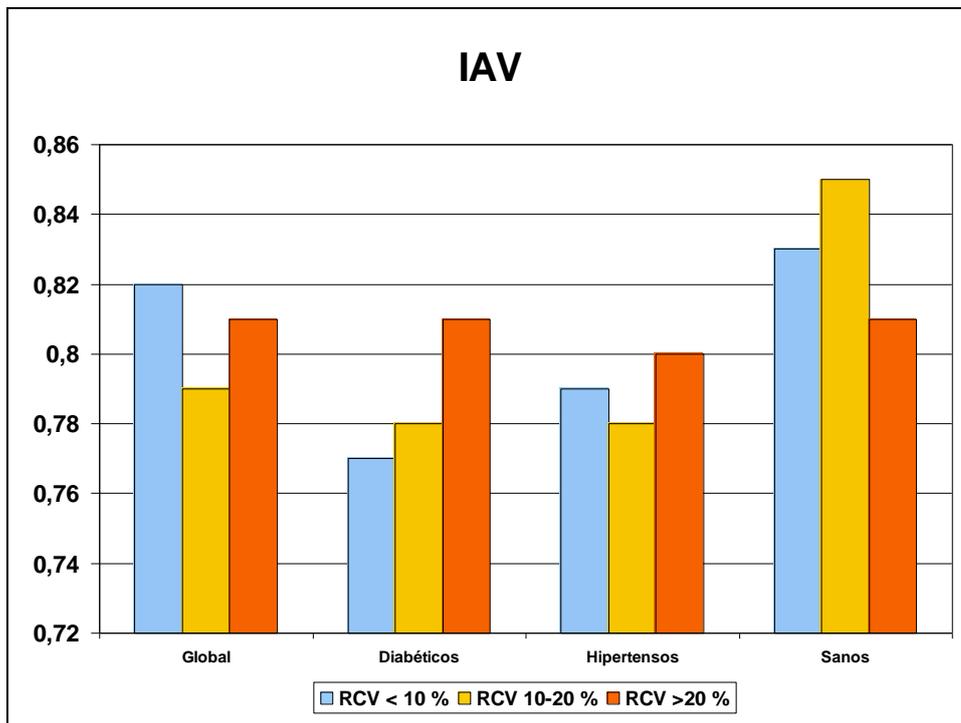


Figura 21.- Riesgo cardiovascular según la clasificación de la Sociedad Europea de Hipertensión e índice arteriovenoso de la retina. **Global y por grupos.** IAV: índice arteriovenoso. RCV: riesgo cardiovascular. < 10 %: incluye riesgo medio y añadido bajo. 10-20 %: incluye riesgo añadido moderado. > 20 %: incluye riesgo añadido alto y muy alto.

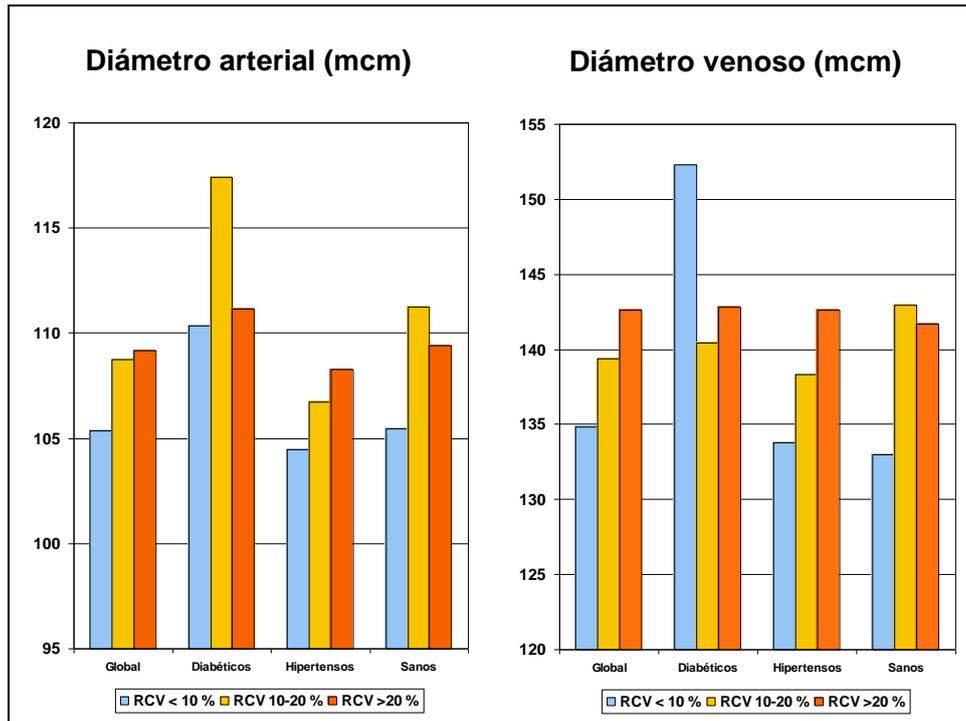


Figura 22.- Riesgo cardiovascular (D´Agostino) y diámetros vasculares de la retina. RCV: riesgo cardiovascular.

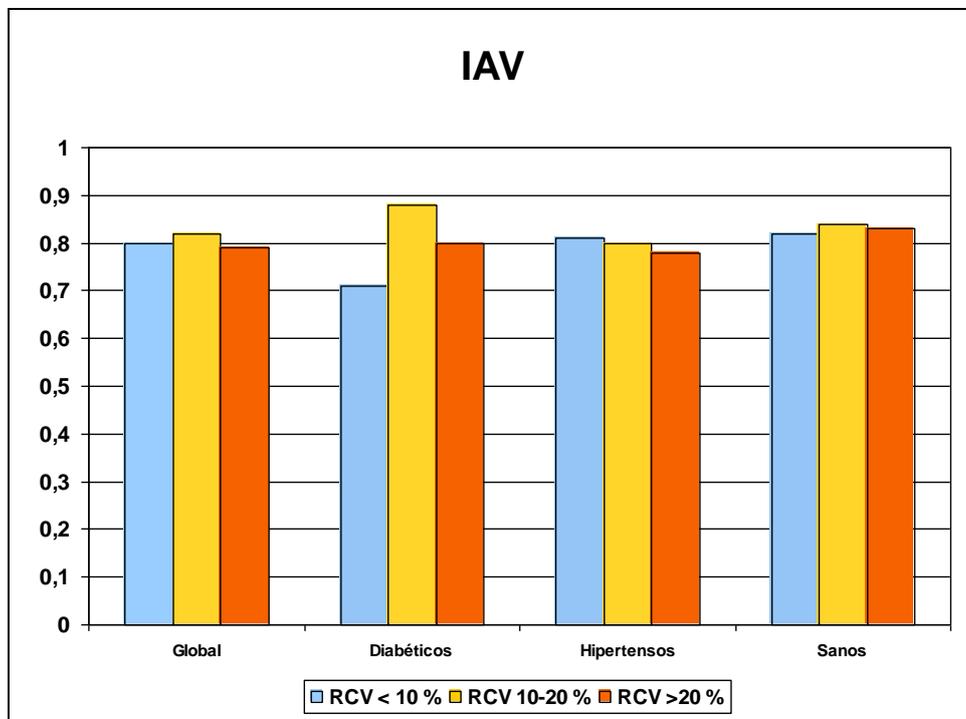


Figura 23.- Riesgo cardiovascular (D´Agostino) e índice arteriovenoso de la retina. IAV: índice arteriovenoso. RCV: riesgo cardiovascular.

Resultados.

La *tabla 40* muestra los resultados de la correlación del riesgo cardiovascular, estimado mediante la ecuación de D'Agostino, con los diámetros vasculares y el IAV de la retina. En global y en el grupo de hipertensos hemos encontrado correlación positiva significativa entre el RCV y el diámetro venoso.

Tabla 40.- Correlación del riesgo cardiovascular (D'Agostino) con los diámetros vasculares e IAV de la retina. Global y por grupos.

	Diámetro arterial	Diámetro venoso	IAV
	r	r	r
Global	0,075	0,106*	-0,030
Diabéticos	-0,149	-0,130	-0,082
Hipertensos	0,115	0,165*	-0,010
Sanos	0,151	0,161	0,036

IAV: índice arteriovenoso; * $p < 0,05$.

La *tabla 41* muestra los resultados del análisis multivariante mediante regresión múltiple en global, considerando variables independientes el IAV, el diámetro arteriolar y el diámetro venuloso, y variable dependiente el RCV, ajustando por edad y por sexo.

No hemos encontrado relación estadísticamente significativa del IAV con el RCV. Sí existe relación significativa entre el diámetro venuloso y el RCV, significación que se mantiene tras un primer ajuste por edad, pero no tras el ajuste por sexo.

Tabla 41.- Regresión múltiple: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variable dependiente: RCV. Global.

Modelo	IAV				Diámetro arteriolar				Diámetro venuloso				
	R ²	β	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p	
1°	0,001	-4,284	-19,320 a 10,752	0,576	0,006	0,101	-0,038 a 0,240	0,153	0,011	0,104	0,003 a 0,205	0,043	
RCV	2°	0,318	-12,023	-24,488 a 0,442	0,059	0,331	0,084	-0,029 a 0,198	0,146	0,343	0,123	0,041 a 0,205	0,003
	3°	0,540	-5,920	-16,196 a 4,356	0,258	0,551	0,043	-0,050 a 0,136	0,367	0,554	0,057	-0,011 a 0,126	0,101

Modelo: 1°: sin ajuste. 2°: ajuste por edad. 3°: ajuste por edad y sexo. IAV: índice arteriovenoso. RCV: riesgo cardiovascular según D'Agostino.

En el grupo de diabéticos (*tabla 42*) no encontramos resultados significativos al realizar el análisis multivariante en global.

Tabla 42.- Regresión múltiple: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variable dependiente: RCV. Diabéticos.

Modelo	IAV				Diámetro arteriolar				Diámetro venuloso				
	R ²	B	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p	R ²	β	IC 95%	p	
1°	0,007	-11,329	-41,425 a 18,767	0,456	0,022	-0,211	-0,508 a 0,086	0,161	0,017	-0,128	-0,336 a 0,079	0,222	
RCV	2°	0,342	-19,637	-44,111 a 4,837	0,114	0,352	-0,020	-0,266 a 0,227	0,874	0,352	0,020	-0,153 a 0,192	0,822
	3°	0,550	-9,606	-30,098 a 10,886	0,354	0,568	0,001	-0,201 a 0,202	0,995	0,568	-0,003	-0,144 a 0,139	0,970

Modelo: 1°: sin ajuste. 2°: ajuste por edad. 3°: ajuste por edad y sexo. IAV: índice arteriovenoso. RCV: riesgo cardiovascular según D'Agostino.

Dentro del grupo de hipertensos hallamos relación entre el diámetro venuloso y el RCV, que se mantiene tras los ajustes por edad y sexo (*tabla 43*).

En sanos, la regresión múltiple no muestra ninguna relación entre las variables independientes y el RCV (*tabla 44*).

Resultados.

Tabla 43.- Regresión múltiple: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variable dependiente: RCV. Hipertensos.

Modelo	IAV				Diámetro arteriolar				Diámetro venuloso				
	R ² :	B	IC 95%	p	R ² :	β	IC 95%	p	R ² :	β	IC 95%	p	
1°	0,000	-1,339	-20,298 a 17,620	0,889	0,013	0,128	-0,033 a 0,290	0,118	0,027	0,141	0,018 a 0,264	0,025	
RCV	2°	0,220	-10,888	-27,789 a 6,014	0,205	0,235	0,113	-0,028 a 0,255	0,116	0,269	0,180	0,074 a 0,287	0,001
	3°	0,524	-5,771	-19,011 a 7,469	0,391	0,535	0,033	-0,078 a 0,144	0,559	0,544	0,086	0,000 a 0,172	0,049

IAV: índice arteriovenoso. RCV: riesgo cardiovascular según D'Agostino.

Tabla 44.- Regresión múltiple: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variable dependiente: RCV. Sanos.

Modelo	IAV				Diámetro arteriolar				Diámetro venuloso				
	R ² :	B	IC 95%	p	R ² :	β	IC 95%	p	R ² :	β	IC 95%	p	
1°	0,001	3,465	-16,954 a 23,884	0,737	0,023	0,134	-0,050 a 0,319	0,151	0,026	0,102	-0,029 a 0,232	0,125	
RCV	2°	0,336	-1,523	-18,142 a 15,096	0,856	0,339	0,049	-0,104 a 0,201	0,530	0,346	0,064	-0,043 a 0,170	0,239
	3°	0,566	0,572	-12,882 a 14,027	0,933	0,569	0,047	-0,076 a 0,2171	0,449	0,569	0,033	-0,054 a 0,120	0,448

IAV: índice arteriovenoso. RCV: riesgo cardiovascular según D'Agostino.

La *tabla 45* muestra los resultados de la regresión logística, en la que hemos considerado variables independientes los diámetros vasculares y el IAV, y variable dependiente dicotómica el RCV según D'Agostino (RCV alto/ RCV no alto). En global encontramos que el OR es de 1,014 (IC 95%: 1,002 a 1,026). Esta relación es significativa y se mantiene y se hace más intensa al ajustar por edad. En los pacientes hipertensos también encontramos un aumento significativo de la probabilidad de tener el RCV alto con el aumento del diámetro venoso, en este caso el OR es de 1,021 (IC 95 %: 1,002 a 1,041), haciéndose asimismo más intensa la significación al ajustar por edad, aunque se pierden las dos al ajustar por sexo. En el resto de los grupos no se alcanzan resultados significativos estadísticamente.

Tabla 45.- Regresión logística: variables independientes: IAV, diámetro arteriolar y diámetro venuloso; variable dependiente: RCV alto (> 20 %)/ no alto. Global y por grupos.

Modelo	IAV			Diámetro arteriolar			Diámetro venuloso		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Global									
1º	0,815	0,127 a 5,232	0,829	1,009	0,993 a 1,206	0,288	1,014	1,002 a 1,026	0,026
2º	0,310	0,040 a 2,402	0,263	1,010	0,992 a 1,029	0,292	1,021	1,006 a 1,035	0,004
3º	1,008	0,091 a 11,114	0,995	1,004	0,980 a 1,028	0,759	1,011	0,993 a 1,028	0,225
Diabéticos									
1º	3,273	0,045 a 240,587	0,589	0,967	0,930 a 1,005	0,089	0,983	0,957 a 1,010	0,209
2º	1,385	0,009 a 207,146	0,899	0,977	0,934 a 1,023	0,977	0,997	0,967 a 1,027	0,824
3º	4,215	0,012 a 1525,722	0,632	0,990	0,935 a 1,049	0,740	1,002	0,966 a 1,038	0,926
Hipertensos									
1º	0,424	0,024 a 7,390	0,556	1,015	0,990 a 1,039	0,239	1,021	1,002 a 1,041	0,030
2º	0,101	0,004 a 2,393	0,156	1,015	0,989 a 1,041	0,268	1,031	1,009 a 1,053	0,005
3º	0,119	0,002 a 5,706	0,281	0,996	0,963 a 1,030	0,808	1,016	0,990 a 1,042	0,238
Sanos									
1º	0,791	0,003 a 187,743	0,933	1,010	0,962 a 1,060	0,691	1,019	0,985 a 1,055	0,274
2º	0,714	0,001 a 502,597	0,920	0,994	0,936 a 1,056	0,850	1,006	0,970 a 1,043	0,755
3º	7,080	0,000 a 371818,182	0,724	0,960	0,878 a 1,050	0,375	0,975	0,919 a 1,035	0,411

IAV: índice arteriovenoso. OR: odds ratio.

Resultados.

DISCUSIÓN

Discusión.

1.- Objetivo 1: Analizar las lesiones vasculares de la retina en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.

1.1.- Frecuencia de las lesiones vasculares de la retina. Comparación con los principales estudios.

El 68-70 % de los sujetos de este estudio presenta retinopatía, porcentaje muy alto en comparación con lo descrito en los principales trabajos publicados, donde está presente aproximadamente en un 20 % de los pacientes ^{129, 131, 139, 159, 295}, salvo en el estudio de Funagata¹⁴¹, con un 73,2 %. El porcentaje de retinopatía leve (o I-II de KWB) cuadruplica a los de los estudios citados, y el de retinopatía moderada (o III de KWB) es el doble.

Una explicación plausible para la elevada frecuencia de retinopatía encontrada podría estar en la composición de la muestra en cuanto a sus **factores de riesgo cardiovascular**.

En el análisis en global, la importante presencia de pacientes diabéticos en este trabajo (26,4%), es probablemente el principal determinante de la elevada frecuencia de retinopatía encontrada. Los estudios CHS ¹²⁹, ARIC ¹³⁷ y BMES ¹²⁷ tienen un porcentaje de hipertensos comparable al de nuestro trabajo, pero los dos primeros no incluyen diabéticos y el tercero tiene un porcentaje de diabéticos muy inferior, del 7,8 %.

La presencia de otros factores de riesgo cardiovascular también ha podido influir en nuestros hallazgos, aunque la escasez de datos y la heterogeneidad de las definiciones de los factores de riesgo en los estudios analizados hacen difícil la comparación. En general la PAS y sobre todo la PAD de los sujetos de

Discusión.

este trabajo son mayores. Los estudios BMES ¹²⁷ y Funagata ¹⁴¹ tienen un porcentaje de fumadores algo menor; este último estudio tiene además un porcentaje muy inferior de pacientes obesos. El estudio CHS ¹²⁹ muestra cifras inferiores de glucemia basal.

La edad media de los sujetos de este estudio es en general menor que la de los pacientes de los trabajos revisados. Sin embargo la proporción de hombres es mucho mayor, por lo que la distribución por sexos podría ser otro factor implicado en las diferencias encontradas, al ser el RCV en varones mayor que en mujeres.

Otra explicación posible sería la utilización de distintos **métodos para la obtención y análisis de las imágenes**, descritos previamente. La presencia del sesgo de observador, debido a la descrita subjetividad de las clasificaciones de retinopatía utilizadas ^{196, 202}, afectaría principalmente a las alteraciones encuadradas en fase leve de Wong o I-II de Keith, y menos a las alteraciones incluidas en el grado moderado de Wong y en el III de KWB (hemorragias y aneurismas), más fácilmente objetivables.

Al analizar por grupos de estudio, es destacable que el 63 % de los sujetos **sanos** presente alteraciones vasculares de la retina, y más aun que el 12-14 % tenga un grado III de KWB o un grado moderado de Wong, prácticamente el doble de lo descrito en los estudios BMES ¹³⁰ y Rotterdam ²⁹⁵ en sujetos sin diabetes ni hipertensión. La explicación de estos hallazgos podría estar en la elevada presencia de otros factores de riesgo cardiovascular distintos de la diabetes y la hipertensión entre los sujetos del grupo “sanos”, que hace que la

mitad de ellos tenga un RCV alto según la clasificación de la escala de riesgo de la SEH.

El porcentaje de retinopatía en los **diabéticos** de este trabajo es semejante al encontrado en los estudios Ausdiab ²⁰³ y Hoorn ¹⁴⁰; esta similitud podría deberse, más allá de a las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular, a que estos dos estudios incluyen las lesiones de grado moderado de Wong y III de KWB, menos sensibles al sesgo de observador que las de grados inferiores. En el estudio de Rotterdam ²⁹⁵, sin embargo, la frecuencia de retinopatía en diabéticos sin hipertensión es la mitad de la encontrada en los diabéticos de este trabajo. En este caso podría ser determinante la presencia de hipertensos entre los sujetos diabéticos de este estudio, que además constituyen el grupo con mayor porcentaje de consumo de fármacos antihipertensivos.

De los estudios realizados en España sobre la prevalencia de retinopatía diabética, el que obtiene una prevalencia más próxima a la frecuencia encontrada en este trabajo es el realizado en 3544 pacientes de la provincia de Valladolid (20,9 %) ¹⁸⁵, pero no están publicados los datos referentes a los factores de riesgo cardiovascular de esta población, lo que hace difícil la comparación con nuestros resultados.

La ausencia de retinopatía maligna de Wong o grado IV de KWB entre los pacientes diabéticos de este estudio podría estar en relación con el tamaño muestral, su baja prevalencia en diabéticos tipo 2, menor del 8 % ^{185, 296}, y el grado de control de los FRCV.

Discusión.

En **hipertensos**, el estudio CHS ¹³¹, cuyos sujetos de estudio tienen unos FRCV similares a los de este trabajo salvo para la edad y la PAD, muestra unos porcentajes de retinopatía próximos a los de este trabajo. En el estudio de Rotterdam ²⁹⁵ la presencia de retinopatía fue la mitad de la encontrada por nosotros, lo que podría deberse al mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertensión de este estudio. Cuspidi *et al.*, ²⁹⁷ en un estudio en hipertensos no tratados, encontraron un porcentaje de pacientes sin retinopatía muy inferior al de este trabajo, sin embargo el porcentaje de pacientes con grados I y II fue mayor. Estos hallazgos podrían explicarse en parte por la asociación entre el tratamiento de la hipertensión y el aumento del diámetro arteriolar y del IAV de la retina ²⁶⁴, ya que los hipertensos de este trabajo tienen porcentajes muy altos de consumo de fármacos. La subjetividad de la clasificación podría también influir en los hallazgos.

No hemos encontrado datos sobre la prevalencia en España de retinopatía hipertensiva.

La ausencia de edema de papila entre los hipertensos de este estudio (grado maligno de Wong o IV de KWB), podría explicarse por la baja prevalencia actual de esta patología y por el tamaño muestral. En España la prevalencia de hipertensión maligna se estima en un 1 % de los hipertensos y dentro de este grupo un 23 % tendría edema de papila, por lo que su hallazgo es excepcional ²⁹⁸.

1.2.- Diámetros arteriales y venosos. Índice arteriovenoso.

Los diámetros vasculares medios encontrados en los tres grupos de estudio son menores a los de otros trabajos previos. En el estudio BMES el diámetro arteriolar fue $178,9 \pm 17,4 \mu\text{m}$; en el estudio Ausdiab, en no diabéticos, $174,6 \pm 1,4 \mu\text{m}$; en el estudio de Rotterdam¹⁶⁴ $147,7 \pm 14,1 \mu\text{m}$ y en el estudio Funagata¹⁴¹ $178,6 \pm 21 \mu\text{m}$. Los diámetros venulosos medios también son mayores, llegando hasta $222,8 \pm 19,9 \mu\text{m}$ en el estudio de Rotterdam²⁹¹. Los IAV son similares a los del estudio BMES¹²⁷, 0,8, e inferiores a los de los estudios CHS¹²⁹, ARIC¹³⁷ y Funagata¹⁴¹. Destacan los datos publicados en el estudio de Rotterdam¹⁶⁴, con diámetros arteriolares más próximos a los nuestros pero con diámetros venulosos mayores, lo que redundaría en un IAV muy inferior: $0,67 \pm 0,06$. El hallazgo de mayores diámetros arteriolares y venulosos en diabéticos concuerda con lo descrito en el estudio Ausdiab²⁰³.

La gran heterogeneidad de estos estudios en cuanto a la definición y presencia de **factores de riesgo cardiovascular**, comentada previamente, hace difícil comparar los hallazgos, pero probablemente los pacientes que hemos analizado tengan un mayor riesgo cardiovascular. Otra explicación para los distintos diámetros e índices arteriovenosos hallados serían las diferencias étnicas entre los sujetos de estudio, descritas en el *Multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)*¹³⁷, pero en este mismo estudio todos los diámetros vasculares son también mayores a los encontrados en este trabajo, independientemente de la etnia.

La presencia de un **sistema de autorregulación** de la retina que controla el diámetro vascular ¹²⁵ y el momento en que este se deteriora debido a la intensidad o la duración de los factores de riesgo cardiovascular presentes, podría ser determinante. Es probable que el elevado riesgo cardiovascular de los sujetos de este estudio, traducido en un deterioro anatómico y metabólico de los vasos de la retina, haya supuesto la pérdida de este potencial autorregulador, lo que ha podido repercutir en los diámetros vasculares, siendo una explicación plausible de estos resultados.

Por otro lado, las diferencias con los estudios previos en cuanto al diámetro vascular podrían deberse en parte a diferencias en el **método** de obtención y análisis de las retinografías, tratadas previamente. La ausencia de uniformidad en la transformación de megapíxeles a μm en el análisis de las imágenes podría ser un factor influyente en las diferencias de diámetros e índices arteriovenosos encontradas.

El momento del ciclo cardíaco en que se toma la fotografía, tema aún no evaluado adecuadamente, podría afectar a los diámetros vasculares debido a la pulsatilidad, por lo que sería interesante determinar en qué momento del mismo se debe realizar la obtención de la imagen ²⁹⁹. Asimismo el aumento de la presión intraocular puede influir en el calibre de las arteriolas retinianas ³⁰⁰.

Las condiciones óptimas para la toma de retinografías, con referencia a la postura, el ciclo circadiano de la presión arterial, la hora de la toma de los fármacos antihipertensivos y el tiempo transcurrido hasta la realización de la prueba, tampoco están normalizados, y podrían tener relevancia ³⁰⁰. La

influencia de las distintas vidas medias de los fármacos antihipertensivos en los diámetros vasculares podría ser también una cuestión relevante.

Pose Reino *et al.*²⁰⁸, en un grupo de sujetos normotensos, encontraron un calibre venuloso de $111 \pm 6 \mu\text{m}$, inferior al de este trabajo. Los diámetros arteriolares hallados también fueron inferiores, tanto en pacientes en la segunda década de la vida, $96 \pm 6 \mu\text{m}$, como en los de la séptima, $85 \pm 4 \mu\text{m}$, con unos IAV de $0,87 \pm 0,05$ y $0,76 \pm 0,04$, respectivamente. Asimismo, en hipertensos, el diámetro arteriolar medio fue de $84 \pm 2 \mu\text{m}$, inferior al encontrado en este estudio. Las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular de los sujetos de estudio podrían explicar en parte esta discrepancia. La edad media de los hipertensos del trabajo de Pose Reino se aproxima a la de los sujetos de este estudio, por lo que no explicaría las diferencias en el diámetro arteriolar medio encontrado. Los IAV similares podrían indicar que las diferencias en los diámetros vasculares se deban a los distintos métodos de medida utilizados. En este sentido es destacable que el área de medida de los diámetros vasculares en el estudio de Pose Reino es más distal que la utilizada en este estudio.

Hay que resaltar que las diferencias en los diámetros vasculares y en los índices arteriovenosos halladas entre los tres grupos no son significativas. Este hallazgo no puede explicarse por la similitud de los grupos en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular estudiados, ya que como vimos existen diferencias significativas entre ellos, excepto para el tabaquismo. Podría deberse a factores de riesgo que, teniendo un peso importante en los diámetros de los vasos de la retina y siendo iguales entre grupos, no hayan sido tenidos en cuenta. Sin embargo, como he indicado previamente,

Discusión.

numerosos estudios han señalado la importancia de la presión arterial en el desarrollo de las alteraciones vasculares de la retina (BDES ¹³², ARIC ^{123,139, 156, 241}, CHS ¹⁷⁹, BMES ¹²⁹, Rotterdam ¹⁷⁰, Funagata ¹⁴¹, WESDR ²⁴⁰, MESA ¹³⁷). La ausencia de diferencias significativas en los diámetros vasculares de hipertensos y no hipertensos encontrada en este trabajo, podría tener una explicación física teórica: teniendo en cuenta que la presión arterial es inversamente proporcional al cuadrado del diámetro de un determinado lecho vascular, una disminución de 1/16 del calibre arteriolar supondría doblar la presión arterial ¹²⁴. Por lo que las diferencias existentes en las presiones arteriales medias entre los grupos de este estudio supondrían cambios mínimos en los diámetros vasculares. Tal vez la unidad de medida utilizada, el micrómetro, no sea la más adecuada. Sin embargo algunos de los estudios previos citados, utilizando micrómetros, sí detectaron diferencias en los diámetros vasculares según la presión arterial.

2.- Objetivo 2: Valorar la fiabilidad y validez del software *AVIndex Calculator* para la determinación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.

El programa desarrollado *AVIndex Calculator* ha mostrado una alta **fiabilidad** en la medida del diámetro de los vasos de la retina y en el cálculo del IAV, con unos coeficientes de correlación intraclase muy altos. Los coeficientes interobservador oscilan entre 0,96 y 0,98, los intraobservador entre 0,97 y 0,99, tanto para la medida de los diámetros arteriolar y venuloso como para el cálculo del IAV.

En el gráfico de Bland-Altman se confirma el excelente acuerdo inter e intraobservador, siendo las diferencias entre medidas próximas a 0. Además la distribución aleatoria de las medidas a ambos lados de la recta correspondiente a la diferencia 0 nos indica ausencia de error sistemático de medida.

La fiabilidad encontrada en este estudio es mejor a la hallada por Pose-Reino *et al.* ²⁰⁸. Estos autores, utilizando diferente metodología en la medida del calibre vascular de la retina en 30 imágenes, hallaron una correlación interobservador que osciló entre 0,83 y 0,98. El límite de acuerdo interobservador obtenido en el gráfico de Bland-Altman fue similar al nuestro. Las diferencias entre las medidas de ambos ojos no fueron significativas. La fiabilidad intraobservador que hemos encontrado fue también mejor a la encontrada por estos autores, que hallaron una correlación entre 0,83 y 0,99. Pakter *et al.*, usando un método microdensitométrico ²⁰⁶, consiguieron una

Discusión.

reproducibilidad intra e interobservador para el IAV de 0,93 y 0,85, respectivamente.

La fiabilidad y reproducibilidad del *AVIndex Calculator* supera a la de los métodos empleados en los grandes estudios epidemiológicos previos. En el estudio ARIC^{139, 189}, los coeficientes de correlación intraobservador e interobservador fueron de 0,69 y 0,74 para el calibre arterial, y de 0,89 y 0,77 para el venoso. Para el IAV fueron de 0,84 y 0,79. Con una metodología basada en la del estudio ARIC, Sherry *et al.*¹⁹⁰, en el estudio BMES, mejoraron la correlación interobservador para los diámetros arteriales y venosos, siendo de 0,85 y 0,90, respectivamente. Las correlaciones intraobservador estuvieron entre 0,8 y 0,93. Wong *et al.*, con el método utilizado en el estudio CHS, obtuvieron para el IAV una correlación interobservador de 0,81 e intraobservador de 0,74¹³¹.

La mayor fiabilidad del *AVIndex Calculator* probablemente se deba a la metodología usada para determinar el margen de los vasos, al uso de múltiples medidas para estimar cada diámetro y a la exclusión de las mediciones correspondientes a vasos pequeños que podrían actuar como artefactos, reduciendo la precisión de la medida sin aumentar la fiabilidad de la técnica.

Al realizarse las mediciones de los diámetros y el cálculo del IAV de forma prácticamente automática, con una menor intervención del observador que en los métodos de los estudios previos, la fiabilidad y especialmente la **eficiencia** del método utilizado se incrementa. El tiempo medio estimado para el análisis completo de dos retinografías de un mismo paciente mediante el *AVIndex Calculator* no supera los dos minutos. Al no precisar inyección de contraste de

fluoresceína ni midriasis farmacológica se incrementa también la eficiencia, evitando además las posibles reacciones adversas asociadas a estas técnicas.

En cuanto a la **validez** de la herramienta informática, el diámetro venuloso y el IAV se han mostrado como variables independientes predictoras del riesgo cardiovascular estimado con la ecuación de D'Agostino, así como de la lesión renal subclínica traducida en un incremento de la microalbuminuria.

Según los datos encontrados en este estudio, por cada 0,1 puntos de descenso del IAV el riesgo cardiovascular se incrementaría en un 1,3 % y por cada 10 μm de incremento en el diámetro venoso el riesgo aumentaría en un 0,85 %, sin que el grosor arterial muestre influencia en el riesgo cardiovascular estimado. El incremento del riesgo cardiovascular estimado con la ecuación de D'Agostino al disminuir el IAV, va en la línea de varios artículos publicados que muestran su correlación con el riesgo de enfermedad de coronaria ^{243, 279}. La mayor relación de las venas de la retina con el riesgo cardiovascular respecto a las arterias encontrada en este estudio concuerda con los hallazgos de Wang *et al.*³⁰¹, quienes en un estudio realizado en personas entre los 49 y los 75 años de edad encontraron una asociación entre venas más anchas y mayor riesgo de muerte por coronariopatía, con RR de 1,8 (IC 95%: 1,1-2,7) en varones y RR de 2,0 en mujeres (IC 95%: 1,1-3,6). Nuestro trabajo apoya estos hallazgos, sugiriendo que el calibre venoso refleja más fielmente que el arterial el riesgo cardiovascular y la disfunción endotelial. Un IAV disminuido no refleja necesariamente un estrechamiento arteriolar, también puede indicar una dilatación venulosa, por lo que se debe ser cauto al utilizarlo como indicador de estrechamiento arteriolar.

Discusión.

Como se muestra en la regresión múltiple, por cada descenso del 0,10 % en el IAV el IAC se incrementaría en 2,73 mg/g, y por cada incremento de 10 μ m en el diámetro venuloso el IAC aumentaría en 1,87 mg/g. Estos hallazgos concuerdan con los publicados por Sabanayagam *et al.*²⁶⁹ en el *Singapore Prospective Study Program*.

Aunque para la fiabilidad el número de sujetos incluidos podría considerarse suficiente, de cara a la validez podría ser necesario un incremento sustancial, como en los grandes estudios previamente desarrollados.

3.- Objetivo 3: Analizar la relación de los diámetros vasculares y el índice arteriovenoso de la retina con la presión arterial y su ritmo circadiano, en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.

El hallazgo de una correlación negativa entre la presión arterial y el diámetro arteriolar **en global** es acorde con la relación continua entre la presión arterial y la frecuencia de retinopatía señalada en estudios previos¹²⁷⁻¹³⁷, una relación que aparece incluso en personas sin hipertensión clínica^{130-132, 139-141}. Además hemos encontrado que esta correlación es más intensa con la PAD que con la PAS, lo que concuerda con lo descrito en trabajos anteriores^{127, 134, 135, 139}. En línea con la conocida mayor fiabilidad de la MAPA y la AMPA

respecto a la PAC en la medida de la presión arterial ³⁸, en nuestro estudio el IAV se ha correlacionado mejor con la PAD medida mediante estas técnicas ambulatorias.

Encontramos una correlación positiva entre la presión arterial y el diámetro venoso con todos los métodos de medida, aunque se trata de correlaciones poco intensas. Esta menor relación de la presión arterial con el diámetro venoso respecto al arterial ha sido descrita anteriormente por Wong *et al.* en el estudio CHS ¹⁷⁹.

Ikram *et al.* en el estudio de Rotterdam ¹⁷⁰, hallaron una correlación positiva entre la presión de pulso clínica y el diámetro arteriolar o el IAV, relación también encontrada en este trabajo.

Por otro lado la frecuencia cardiaca obtenida mediante MAPA ha mostrado una relación positiva con el diámetro venuloso, significativa estadísticamente, lo que constituye un hallazgo no descrito previamente que es necesario seguir investigando para poder valorar su trascendencia clínica.

Al analizar por grupos de estudio encontramos una correlación positiva significativa entre la PAS clínica y el diámetro venoso en pacientes **sanos**, pero no en diabéticos ni hipertensos, lo que nos podría indicar la importancia de otros factores de riesgo cardiovascular en la dilatación de las vénulas. Además de con la glucemia y la presión arterial, la dilatación de las vénulas de la retina se ha asociado en diversos estudios con la edad, la obesidad, la dislipidemia, los marcadores sistémicos de inflamación, la disfunción endotelial y el tabaquismo ^{137,170, 240, 247}. Si atendemos a las características de nuestros grupos de estudio observamos que el único factor de riesgo evaluado que es

más frecuente en el grupo de sanos es el tabaquismo (39,4 %), lo que indicaría su importancia en el desarrollo de esta alteración. Además, la edad podría ser más importante que la presión arterial en los cambios de los diámetros arteriolares de la retina y del IAV, por su influencia en la capacidad de autorregulación de la retina ¹²⁵. Los pacientes más jóvenes, como es el caso de los pertenecientes al grupo “sanos” de este trabajo, conservarían la capacidad autorreguladora de los vasos retinianos, que provocaría vasoconstricción en respuesta a la presión arterial elevada, mientras que los pacientes mayores no tendrían esta posibilidad debido al desarrollo de esclerosis vascular. La influencia de los tratamientos antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes utilizados en el tratamiento de los sujetos no pertenecientes al grupo “sanos” también podría ser relevante.

Lo más destacable en el grupo de sujetos **hipertensos** es la correlación negativa de los diámetros arteriolares y el IAV con la PAD, medida con AMPA y MAPA, más intensa que con la PAC. Esto es acorde con lo descrito por Sharp *et al.* ¹²⁸, quienes observaron que las cifras de presión arterial obtenidas con MAPA de 24 horas se correlacionan mejor con la presencia de retinopatía que las obtenidas por PAC. Divisón *et al.* ¹²⁰, en un estudio en hipertensos, encontraron también las mayores correlaciones entre PAD y retinopatía usando AMPA y MAPA.

Asimismo Leung *et al.*, en el estudio BMES ¹²⁷ describieron una relación lineal inversa entre la PAD y los diámetros vasculares de la retina y el IAV, más intensa que con la PAS, lo que concuerda con nuestros hallazgos. Este estudio también señala que la asociación entre el aumento de la presión arterial y el descenso del diámetro arteriolar es mayor que la existente con el diámetro

venuloso, similar a lo encontrado en este trabajo. Otros estudios como el CHS¹⁷⁹ y el MESA¹³⁷ han descrito la mayor relación de la presión arterial con el diámetro arteriolar respecto al venuloso; este último obtuvo una correlación inversa de -0,21 a -0,28 entre PAS y diámetro arteriolar, y del -0,06 al -0,13 con el venuloso. El estudio ARIC^{134, 135, 139}, utilizando la presión arterial clínica media calculada con la PAS y la PAD, encontró resultados similares al estudio BMES, pero más intensos, que se atribuyeron a la menor edad media de los sujetos analizados. La variedad metodológica de los diferentes estudios limita la comparación directa de los resultados hallados.

En el grupo de pacientes **diabéticos**, aunque existen relaciones de los diámetros vasculares y del IAV con la presión arterial, ninguna alcanza la significación estadística. Probablemente esto se deba al mejor control de los factores de riesgo cardiovascular en este grupo de estudio. Esto nos indica una vez más la importancia de la atención a los pacientes en función de su riesgo cardiovascular global, y no exclusivamente en función de uno de sus factores de riesgo^{1, 45, 82}.

Entre nuestros hallazgos en diabéticos también destaca, al igual que en el análisis en global, la relación positiva significativa del diámetro venuloso con la frecuencia cardíaca determinada mediante MAPA, relación que no ha sido comunicada previamente. Una posible explicación estaría en el mayor uso de fármacos betabloqueantes en este grupo de pacientes respecto al de hipertensos, debido a su efecto bradicardizante.

Analicemos en segundo lugar la relación de los diámetros vasculares con el **ritmo circadiano** de la presión arterial. En hipertensos el patrón no reductor

Discusión.

se ha asociado a la presencia de varias lesiones orgánicas subclínicas, como la hipertrofia ventricular izquierda, el grosor íntima-media carotídeo aumentado, la presencia de placas carotídeas y la microalbuminuria ^{68, 43}, pero no existen datos sobre su relación con las alteraciones vasculares de la retina.

La falta de una relación clara en nuestro estudio entre el IAV o los diámetros vasculares de la retina y el ritmo circadiano de la presión arterial, junto a la mayor frecuencia de la retinopatía respecto a otras lesiones orgánicas subclínicas, apoya la hipótesis de que estas entidades no son equivalentes en cuanto a su influencia en el riesgo cardiovascular, como propugnan la ESH-ESC y la SEH-LELHA ^{1, 88}. Sin embargo, habría que tener en cuenta las características de los pacientes incluidos en cada grupo de patrón circadiano. Una posibilidad es que los pacientes *riser* tengan un óptimo control de su presión arterial al menos durante el periodo de actividad pero no en el de descanso, debido a la utilización a primera hora del día de fármacos antihipertensivos que no protejan durante las 24 horas. Por otro lado, la acción de estos fármacos y el buen control de otros factores de riesgo cardiovascular podrían compensar el efecto negativo que el patrón *riser* debiera tener sobre el diámetro arteriolar de la retina. Además la presencia de patrón no reductor en los hipertensos de este estudio, del 69 %, es ligeramente superior a la descrita previamente en hipertensos con tratamiento farmacológico ^{44, 73}, sin embargo en diabéticos es menor ¹⁰⁴, probablemente debido a que consumen más fármacos antihipertensivos.

El hallazgo en este trabajo de los mayores diámetros venulosos en los pacientes diabéticos con patrón *riser* es coherente con estudios previos, que han descrito unas vénulas de la retina más anchas en pacientes con esta

enfermedad ^{137, 164}, así como su asociación a patrones circadianos de la presión arterial distintos al fisiológico ³⁹.

Es destacable que los pacientes diabéticos e hipertensos con patrón *dipper* sean los que tienen un mayor IAV dentro de sus grupos de estudio respectivos, lo que concuerda con el menor riesgo cardiovascular asociado a este patrón fisiológico ³⁹. Sin embargo el mayor IAV medio encontrado es el de los sujetos sanos con patrón *riser*, lo que podría deberse a la menor presencia o intensidad de los factores de riesgo cardiovascular en ellos respecto al resto de sujetos de su grupo.

La **ratio noche-día de la PAS y los porcentajes de descenso** de la PAS y la PAD no se han correlacionado con ninguna de las variables estudiadas. Esto podría indicar la escasa influencia del ritmo circadiano de la presión arterial en los cambios de los diámetros vasculares de la retina, o el enmascaramiento de su efecto por los fármacos antihipertensivos que toma un porcentaje elevado de los sujetos analizados.

4.- Objetivo 4: Analizar la relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con las lesiones orgánicas subclínicas, en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.

4.1.- Lesiones orgánicas subclínicas vasculares.

4.1.1.- Grosor íntima-media carotídeo.

En este estudio, al realizar un análisis multivariante mediante regresión múltiple, se pierde la asociación entre los diámetros vasculares de la retina o el IAV con el GIM. Esto concuerda con lo descrito en el estudio Hoorn²⁴⁸, que señaló la falta de asociación entre la presencia de GIM patológico y los diámetros vasculares de la retina al ajustar por factores de riesgo cardiovascular, especialmente en el ajuste por glucemia en ayunas.

Ikram *et al.*¹⁷⁰, en el estudio de Rotterdam, sí encontraron relación del GIM alterado con el engrosamiento de las venas de la retina, lo que apoya la importancia de la circulación venosa en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Asimismo Liao *et al.*²⁴² han descrito en el estudio ARIC una relación entre la alteración carotídea y el IAV, pero no usaron el GIM valorado mediante ecografía como marcador de lesión carotídea. El estudio CHS¹³¹ encontró relación entre el incremento del GIM carotídeo y la retinopatía avanzada, pero no con el estrechamiento arteriolar.

En el grupo de pacientes **hipertensos** observamos un diámetro arteriolar mayor entre los sujetos con GIM patológico respecto a los que tienen GIM

normal. Este hallazgo podría deberse a que la influencia de la edad, por su importancia en la capacidad de autorregulación de la retina ¹²⁵, sea mayor que la de la presión arterial en los cambios de los diámetros vasculares de la retina y del IAV.

Las correlaciones del GIM con los diámetros vasculares no han resultado significativas, tampoco con el IAV, lo que es acorde con lo publicado por Masaidi *et al.* quienes en un estudio realizado en hipertensos no encontraron asociación entre el IAV y el GIM tras realizar un análisis multivariante ²⁶⁰.

Es destacable también la ausencia de diferencias significativas en los diámetros vasculares o el IAV de sujetos **diabéticos** según la presencia de GIM alterado. Esta observación concuerda con las realizadas en los estudios ARIC y Chennai ^{227, 228}, donde se encontró asociación entre la presencia de retinopatía avanzada y el aumento del GIM carotídeo en diabéticos, pero no lo con las alteraciones del diámetro vascular de la retina.

En sujetos **sanos** no observamos diferencias estadísticamente significativas en los diámetros vasculares o el IAV según la presencia de GIM > 0,9. Sí hallamos correlación positiva significativa del GIM con el IAV. Estos hallazgos podrían deberse al efecto de la edad o a la presencia en estos sujetos de factores de riesgo importantes en el desarrollo de la alteración carotídea que no afecten a los vasos de la retina.

En resumen, no hay concordancia entre los diferentes estudios realizados en cuanto a la relación entre el GIM y el calibre de los vasos de la retina, probablemente debido a la diferentes presencia e intensidad de los factores de riesgo cardiovascular en los sujetos incluidos en cada estudio.

4.1.2.- Velocidad de onda de pulso.

Tras realizar un análisis multivariante mediante regresión múltiple, no encontramos asociación entre los diámetros vasculares de la retina o el IAV con la VOP.

Hemos encontrado correlaciones positivas del IAV con la VOP en global y en hipertensos y con el diámetro arterial en sanos. Al igual que en el caso de la alteración carotídea este hallazgo podría deberse a la presencia en estos sujetos de factores de riesgo importantes en la alteración de la VOP que no afecten al diámetro arteriolar de la retina. Una vez más la edad podría ser un factor importante: los pacientes mayores tendrían una deficiente capacidad reguladora mediante vasoconstricción, lo que les haría tener arteriolas más anchas a pesar de presentar una VOP alterada.

Aunque dos estudios previos realizados en pacientes **diabéticos** encontraron asociación independiente entre la VOP patológica y la presencia de retinopatía ^{261, 262}, no especifican exactamente con qué grado de la misma y probablemente se trate de retinopatía avanzada, lo que sería acorde con la ausencia de correlación en nuestro trabajo entre la VOP y los diámetros vasculares o el IAV.

4.1.3.- Índice tobillo-brazo.

En concordancia con lo descrito por Papanas *et al.* ²⁶³ en una investigación realizada en **diabéticos** tipo 2, en este estudio hemos encontrado una

correlación inversa entre el índice tobillo-brazo y el diámetro venoso. En el estudio citado el ITB fue menor en pacientes con retinopatía que en aquellos sin ella ($0,91 \pm 0,18$ vs. $1,06 \pm 0,1$; $p = 0,005$).

Del mismo modo, en **hipertensos** encontramos un menor IAV en los pacientes con ITB patológico respecto a aquellos sin esta alteración. Este hallazgo concuerda con el estudio de Rotterdam ¹⁷⁰, donde Ikram *et al.* describieron una relación directa entre el ITB y el IAV, e inversa con el diámetro venuloso de la retina.

4.2.- Lesión orgánica subclínica cardiaca: hipertrofia ventricular izquierda.

El hallazgo en **global** de diferencias significativas en el diámetro arteriolar según la presencia hipertrofia ventricular electrocardiográfica, y más aún la relación encontrada en el análisis multivariante entre el IAV y el PDV de Cornell, que mantiene su significación estadística tras los ajustes por edad y sexo, es acorde con lo descrito en estudios previos. Tikellis *et al.* ³⁰², han descrito la asociación entre el estrechamiento arteriolar de la retina y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, aunque determinada mediante ecocardiograma. Cheung *et al.* ³⁰³ también han encontrado asociación entre el estrechamiento arteriolar y la hipertrofia ventricular izquierda estimada mediante resonancia magnética.

Discusión.

Asimismo hemos encontrado una relación inversa del PDV de Cornell con el diámetro arteriolar, hallazgo que se aproxima a lo descrito por Pose-Reino *et al.*²⁶⁴, aunque en su caso utilizaron el índice de masa ventricular izquierda para objetivar la hipertrofia ventricular.

En **diabéticos** es el diámetro venuloso el que resulta menor de forma significativa en los pacientes con PDV patológico, existiendo además una relación inversa entre el PDV de Cornell y el diámetro venoso, algo no comunicado hasta ahora que precisaría más investigación.

No encontramos diferencias en los diámetros, correlaciones ni relaciones mediante análisis multivariante entre los diámetros vasculares de la retina o el IAV y el PDV de Cornell, dentro del grupo de pacientes **hipertensos**, lo que está en concordancia con lo descrito por Masaidi *et al.*, quienes no hallaron correlaciones independientes entre el IAV y el índice de masa ventricular izquierda²⁶⁰.

4.3.- Lesión renal subclínica.

El análisis estadístico no ha evidenciado diferencias significativas en los diámetros vasculares o el IAV según la presencia o ausencia de lesión renal subclínica, estimada mediante la tasa de filtrado glomerular (TFG) y el IAC, aunque en general tanto los diámetros arteriulares como el IAV son menores en los grupos que presentan lesión. En este estudio, al realizar un análisis multivariante mediante regresión múltiple, no hemos hallado asociación entre los diámetros vasculares de la retina o el IAV con la TFG o el IAC. Esto es

acorde con lo descrito por Sabanayagam *et al.* en el estudio *Beaver Dam* ³⁰⁴, donde concluyen que no existe asociación de los diámetros de los vasos retinianos con la tasa de filtrado glomerular. Esta asociación tampoco se ha descrito en hipertensos en el estudio ETODH ²⁵⁹, ni siquiera para retinopatía avanzada, aunque valoró la alteración renal mediante la microalbuminuria. Masaidi *et al.* ²⁶⁰, en su análisis de la relación del IAV con diversos marcadores de lesión de órganos diana, no encuentran relación con la tasa de filtrado glomerular, pero sí con la microalbuminuria.

Los resultados contradictorios de los distintos estudios indican la necesidad de desarrollar nuevas herramientas de medida mediante estudios prospectivos para valorar la tradicional asociación fisiopatológica entre retinografía y nefropatía.

5.- Objetivo 5: Analizar la relación de los diámetros vasculares y del índice arteriovenoso de la retina con el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, hipertensos y sanos.

Al utilizar la clasificación de riesgo cardiovascular de **D'Agostino** encontramos un menor IAV de la retina en los sujetos hipertensos de mayor riesgo cardiovascular, algo acorde con McGeecham *et al.* ³⁰⁵, que sostienen que la inclusión en el modelo de Framingham tanto del grosor arterial como del

Discusión.

venoso mejora ligeramente la predicción de eventos coronarios, aunque únicamente en mujeres. En un metanálisis ²⁷⁹ realizado con pacientes de los estudios ARIC, Ausdiab, BDES, BMES, CHS y Rotterdam, los cambios del calibre de los vasos retinianos que implican un menor IAV (vénulas más anchas y arteriolas más estrechas) se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad coronaria principalmente en las mujeres, con HR ajustadas de 1,16 (IC 95%: 1,06 a 1,26) por 20 μm de aumento del diámetro venuloso. La mayor importancia de la alteración microvascular en la enfermedad coronaria en mujeres también ha sido señalada en otro estudio ³⁰⁶. Wang *et al.* ³⁰⁷ también han señalado el aumento del riesgo cardiovascular asociado al estrechamiento arteriolar en la retina, en este caso por la incidencia de ictus.

A pesar de no ser significativo estadísticamente, el hallazgo de mayores diámetros arteriulares e índices arteriovenosos en los hipertensos de mayor riesgo cardiovascular según la clasificación de la **Sociedad Europea de Hipertensión**, parece no concordar con el resultado del metanálisis citado ²⁷⁹. Sin embargo esta discrepancia es probablemente debida a que la escala europea no es la adecuada para valorar el riesgo de cardiopatía isquémica, al ser una escala que evalúa mejor el riesgo de ictus en hipertensos ¹. En este mismo sentido, Wong *et al.*, en el estudio BDES ³⁰⁸, no encontraron asociación del IAV con la morbimortalidad cardiovascular en ninguno de los subgrupos examinados, estratificados por edad, sexo, hipertensión y diabetes. Tampoco en el estudio CHS ²³¹ se encontró asociación del estrechamiento arteriolar con la enfermedad renal.

Es destacable la asociación encontrada entre el diámetro venuloso y el riesgo cardiovascular en **hipertensos**, tanto en el estudio de correlaciones

como tras la regresión múltiple, donde la asociación se mantiene tras los ajustes por edad y sexo. En la regresión logística encontramos en hipertensos un aumento significativo de la probabilidad de tener un riesgo cardiovascular alto con el aumento del diámetro venuloso (OR= 1,021, $p < 0,05$), haciéndose asimismo más intensa la significación al ajustar por edad, y desapareciendo al ajustar por sexo, lo que concuerda con la mayor relación entre diámetro venuloso y cardiopatía isquémica en mujeres, descrita previamente^{305, 306}.

Nuestros hallazgos respecto a la dilatación venulosa y el riesgo cardiovascular concuerdan con los descritos en estudios previos que encontraron asociación entre vénulas más gruesas e incidencia de cardiopatía isquémica e ictus^{306, 307}. Wang *et al.*³⁰¹, también encontraron asociación entre vénulas más anchas y enfermedad coronaria. El estudio CHS²⁴⁴, en un análisis multivariante, tras ajustar por edad, sexo, raza, calibre arteriolar, PAS, PAD, DM, glucemia, consumo de cigarrillos, HDL y LDL, encontró que los mayores diámetros venulosos se asociaban a la incidencia de ictus. El estudio de Rotterdam²⁰⁵, al valorar si la disminución del IAV se asociaba a enfermedad cerebrovascular, encontró asociación entre la dilatación venosa de la retina y el riesgo de ictus. El estrechamiento arteriolar no se asoció a estas enfermedades. Posteriormente se ha señalado la asociación entre el diámetro venuloso de la retina y la hipoxia cerebral, la disfunción endotelial, la hiperglucemia y la inflamación³⁰⁹, lo que parece indicar que las venas juegan un papel más activo y dinámico de lo esperado en el proceso de deterioro cardiovascular.

Los datos obtenidos de nuestra investigación concuerdan con una revisión sistemática que ha estudiado la asociación entre el calibre de los vasos

Discusión.

retinianos y el riesgo de ictus ²⁷⁵. Los investigadores combinaron los datos individuales de 20 798 personas de los estudios ARIC, Ausdiab, BDES, BMES, CHS y Rotterdam. Los grandes calibres venulosos de la retina predijeron accidente cerebrovascular, pero no las arteriolas estrechas. La inclusión del calibre venuloso de la retina en los modelos de predicción junto a los factores tradicionales de riesgo de accidente cerebrovascular reasignó al 10,1% de las personas en situación de riesgo intermedio a diferentes categorías de riesgo, sobre todo menores.

Entre los pacientes **diabéticos**, son los sujetos con riesgo cardiovascular bajo los que tienen mayor diámetro arterial e IAV, lo que resulta coherente por lo anteriormente expuesto, sin embargo también tienen el diámetro venoso medio mayor. Los hallazgos relativos al diámetro venuloso no concuerdan con lo señalado en el estudio WESDR ²⁴⁹, donde se encontró relación entre la dilatación venosa de la retina y el desarrollo de insuficiencia renal, pero el estudio fue realizado en pacientes diabéticos tipo 1.

Nuestro hallazgo de mayores diámetros venulosos entre los sujetos **sanos** con riesgo cardiovascular alto o muy alto está en la línea del metanálisis citado ²⁷⁹. Asimismo encontramos un menor IAV en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular, algo acorde con la mayor incidencia de cardiopatía isquémica descrita en mujeres sin hipertensión ni diabetes con estrechamiento arteriolar de la retina.

A pesar de su fiabilidad y eficiencia demostradas, la evidencia no es todavía suficiente para confirmar que el análisis semiautomático de las imágenes vasculares de la retina sea útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. La investigación futura debe buscar una demostración concluyente de su valor predictivo independiente, de manera que proporcione información clínicamente útil para añadir a los modelos de predicción de riesgo cardiovascular disponibles.

Discusión.

LIMITACIONES

Limitaciones.

1.- Respecto al diseño del estudio.

Se trata de un estudio descriptivo observacional, por lo que tiene las limitaciones de este tipo de estudios en cuanto a la evidencia de los resultados obtenidos. Además podría haber un sesgo en la elección de los sujetos de estudio que tenga consecuencias en los resultados obtenidos.

2.- Respecto a los sistemas de registro y recogida de información.

El uso de las clasificaciones de retinopatía de Keith-Wagener-Baker y Wong ha podido suponer un sesgo de observador en los resultados, debido a su gran subjetividad al menos en las lesiones vasculares de estadios iniciales. Los estudios previos señalan que la concordancia interobservador en la detección de las lesiones vasculares de la retina es escasa para la medida de los diámetros vasculares. Una revisión sistemática²⁰² ha encontrado un valor de *kappa* bajo o medio para el estrechamiento arteriolar y los cruces arteriovenosos y excelente para hemorragias y exudados. Este problema se ha tratado de evitar mediante el *software* desarrollado, que realiza mediciones objetivas de los diámetros vasculares de la retina. Además el uso del índice arteriovenoso permite compensar la amplia gama de diámetros de los vasos de la retina de la población y ofrece cierta protección contra la magnificación de la imagen debido a alteraciones de la refracción en los individuos, contra la aparente ampliación del calibre de los vasos consecuencia de enfoques fotográficos deficientes o de la escasa claridad de los medios oculares, y contra

Limitaciones.

las diferencias entre observadores en la determinación precisa del borde de los vasos ¹⁹⁷. Sin embargo no se ha comparado las medidas obtenidas con el *software AVindex calculator* con las obtenidas mediante otros programas o técnicas manuales.

La gran variabilidad de los métodos utilizados en los distintos estudios y la ausencia de unos criterios universales de obtención y procesamiento de las imágenes de retina limitan la comparación de los resultados y podrían estar relacionados con la disparidad de resultados encontrados.

CONCLUSIONES

Conclusiones.

1. En pacientes hipertensos, diabéticos y sanos, la frecuencia de retinopatía encontrada en este estudio es mayor a su prevalencia estimada en trabajos previos. No hay diferencias entre los tres grupos de estudio en cuanto al índice arteriovenoso.
2. El *software AVIndex Calculator*, desarrollado para medir los diámetros arteriolares y venulosos de la retina y calcular el índice arteriovenoso, ha mostrado una alta fiabilidad interobservador e intraobservador. Los resultados del análisis de validez concuerdan con los estudios previos en cuanto a la evaluación de las lesiones orgánicas subclínicas y a la estimación del riesgo cardiovascular.
3. El índice arteriovenoso de la retina se relaciona de manera inversa con la presión arterial clínica y ambulatoria, en los tres grupos de pacientes analizados. Esta relación es más intensa con la presión arterial diastólica. El patrón circadiano de la presión arterial no parece tener influencia en el índice arteriovenoso. Además, en el grupo de pacientes diabéticos, hemos hallado una relación directa entre el diámetro venuloso y la frecuencia cardíaca.
4. El índice arteriovenoso y el diámetro vascular de la retina están relacionados con lesiones orgánicas subclínicas como la hipertrofia ventricular izquierda y el índice tobillo-brazo.
5. El aumento del diámetro venuloso de la retina se relaciona mejor que el diámetro arteriolar o el índice arteriovenoso con el riesgo cardiovascular estimado con la ecuación de D'Agostino, principalmente en pacientes hipertensos.

Conclusiones.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía.

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. Sep 2007;25(9):1751-1762.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2009. (Acceso 4 julio 2011). Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp319a%2Fserie&file=pcaxis&N=&L=0>.
3. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: SEA; 2007.
4. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl):3G-12G.
5. Villar Álvarez F. La prevención cardiovascular en España. Promoviendo el uso de las recomendaciones. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:421-434.
6. Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-515.
7. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:831-839.
8. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimaciones del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-346.
9. López Bescós L, Cosín J, Elosúa R, Cabadés A, Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:1045-1056.
10. Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias: 1990-1991. *Rev Neurol*. 1996;24:806-811.

Bibliografía.

11. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:5-15.
12. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol*. Jun 15 2001;87(12):1417-1419.
13. Muñoz J, Crespo MG, Castro Beiras A. Insuficiencia cardiaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(supl F):2F-8F.
14. Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, Gonzalez-Juanatey JR, Pomar JL, et al. Índice tobillo-brazo y riesgo vascular. *Med Clin (Barc)*. Jun 14 2003;121(2):68-73.
15. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. Jun 2002;143(6):961-965.
16. Bundó Vidiella M, Pérez Pérez C, Montero Alia JJ, Cobos Solórzano MD, Aubà Llambrich J, Cabezas Peña C. Arteriopatía periférica de extremidades inferiores y morbimortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 *Aten Primaria*. 2006;38:139-144.
17. Ceballos M, Lopez-Revuelta K, Saracho R, Garcia Lopez F, Castro P, Gutierrez JA, et al. Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología*. 2005;25(2):121-124, 126-129.
18. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-670.
19. Esmatjes E, Castell C, Goday A, Montanya E, Pou JM, Salinas I, et al. Prevalencia de nefropatía diabética en la diabetes tipo 1. *Med Clin (Barc)*. Jan 17 1998;110(1):6-10.
20. De Pablos PL, Martínez J, Martínez MP, Doreste JA. Prevalence of micro- and macroalbuminuria in a Canarian population of type 2 diabetic patients. Relationship with blood pressure, lipid profile, obesity and metabolic control. *Diabetes Metab*. Sep 1998;24(4):337-343.

21. Robles NR, Cid MC, Roncero F, Pizarro JL, Sánchez-Casado E, Pérez-Miranda M. Incidencia de nefropatía diabética en la provincia de Badajoz durante el período 1990-1994. *An Med Intern.* 1996;13:572-575.
22. Mur Marti T, Franch Nadal J, Morato Grieria J, Llobera Serentill A, Vilarrubias Calaf M, Ros Espin C. Nefropatía y microalbuminuria en la diabetes tipo II. Aten Primaria. *Aten Primaria.* Nov 30 1995;16(9):516-524.
23. Martínez-Castelao A, De Álvaro F, Górriz J. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int Suppl.* 2005;(99):S20-24.
24. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama.* May 22-29 1996;275(20):1571-1576.
25. Martell Claros N, Aranda Lara P, Luque Otero M. Repercusiones orgánicas de la hipertensión arterial: vasos, cerebro, corazón y riñón. *Hipertensión.* 2007;24(6):239-246.
26. Banegas J. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión.* 2005;22:235-262.
27. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc).* Apr 30 2005;124(16):606-612.
28. Listerri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Barrios A, Banegas JR, González-Segura D, et al. Evolución del control de la presión arterial en España en el periodo 2002-2006. Estudios PRESCAP. *Hipertens riesgo vasc.* 2009;26(6):257-265.
29. Listerri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, J.A. D, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc).* 2004;122(5):167-171.
30. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio CONTROLPRES 2003. *Hipertensión.* 2005;22:5-14.
31. Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas J, et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en Atención Primaria. *Med Clin (Barc).* 2005;125(11):406-410.

Bibliografía.

32. Benitez Camps M, Perez Zamora S, Dalfo Baque A, Piqueras Garre MM, Losada Doval G, Vila Coll MA. Estudio DISEHTAC II: diagnóstico y seguimiento de la hipertensión en Cataluña. Comparación con los datos de 1996. *Aten Primaria*. 2005;35(1):7-12.
33. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. Jan 2005;45(1):142-161.
34. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. May 2003;21(5):821-848.
35. Pickering TG. The influence of daily activity on ambulatory blood pressure. *Am Heart J*. Oct 1988;116(4):1141-1145.
36. Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, Akcay A, Covic A. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clin Exp Hypertens*. Oct 2008;30(7):585-597.
37. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Bmj*.343:d4891.
38. Denolle T. Comparison and reproducibility of 4 methods of indirect blood pressure measurement in moderate hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss*. Aug 1995;88(8):1165-1170.
39. Sierra C, de la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi, et al. En representación de los Investigadores del Registro Nacional de MAPA. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): características clínicas de 31.530 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(1):1-5.
40. Gómez Marcos MA, García Ortiz L, Sánchez Rodríguez A, Parra Sánchez J, García García A, González Elena LJ. Control de la presión arterial, concordancias y discrepancias entre diferentes métodos de medida utilizados. *Hipertensión*. 2008;25:231-239.

41. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. Aug 2 2005;46(3):508-515.
42. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. Nov 2005;18(11):1422-1428.
43. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. Oct 2001;38(4):852-857.
44. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Lopez JE. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20:1097-1104.
45. MacMahon S, Neal B, Rodgers A. Hypertension: time to move on. *Lancet*. Mar 19-25 2005;365(9464):1108-1109.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. Dec 2003;42(6):1206-1252.
47. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology*. 1993;82(2-3):137-152.
48. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama*. Jul 11 2001;286(2):180-187.
49. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation*. Jun 23 2009;119(24):3078-3084.
50. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. Feb 12 2008;117(6):743-753.

Bibliografía.

51. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *Bmj*. Mar 11 2000;320(7236):709-710.
52. Wallis EJ, Ramsay LE, Ul Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *Bmj*. Mar 11 2000;320(7236):671-676.
53. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. Jan 22 2002;105(3):310-315.
54. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A, Mancia G, de Leeuw PW, et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens*. Oct 2002;20(10):1973-1980.
55. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Kannel WB. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. Aug 2003;57(8):634-638.
56. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. Jan 2007;61(1):40-47.
57. Conroy RM, Pyorala 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*. Jun 2003;24(11):987-1003.
58. Erdine S, Ari O, Zanchetti A, Cifkova R, Fagard R, Kjeldsen S, et al. ESH-ESC guidelines for the management of hypertension. *Herz*. Jun 2006;31(4):331-338.
59. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens*. Jul-Aug 1999;21(5-6):1009-1060.
60. Banegas J, Segura J. Presión arterial y medida del riesgo cardiovascular. *Hipertensión*. 2007;24(Supl 1):2-6.

61. Felip A, Poch E, Davins J, Coca A. Perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes atendidos en las Unidades de Hipertensión españolas. Resultados del estudio QUALIHTA. *Hipertensión*. 2007;24(1):4-10.
62. Barrios V, Campuzano R, Peña G, Guzmán C, Ruilope LM. Estratificación del riesgo cardiovascular en Atención Primaria e impacto sobre el tratamiento antihipertensivo. Estudio DIORISC. *Hipertensión*. 2002;19(3):114-120.
63. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. Nov-Dec 2005;13(6):322-327.
64. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. Jan 16 2002;287(3):356-359.
65. Cordero A, Alegría E, León M. Prevalencia de síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5(Supl D):11-15.
66. Cordero A, Moreno A, Alegría E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5((Supl D)):38-45.
67. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*. Feb 2004;22(2):273-280.
68. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol*. Feb 2007;23(2):132-138.
69. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med*. Apr 24 2006;166(8):846-852.
70. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. Dec 1994;24(6):793-801.
71. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients

Bibliografía.

- with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *Jama*. Aug 11 1999;282(6):539-546.
72. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2006;47:149-154.
73. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognosis significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-2189.
74. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens*. Sep 2004;22(9):1663-1666.
75. Mediavilla García JD, Fernández Torres C, López de la Torre M, Aliaga Martínez L, Jiménez Alonso J. Monitorización ambulatoria de la presión arterial y enfermedad renal crónica en pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 y en pacientes hipertensos. *Hipertensión*. 2008;25(394-8).
76. SEH-LELHA. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. *Hipertensión*. 2005;22(Supl 2):16-26.
77. Vinyoles E. Presión ambulatoria y enfermedad cardiovascular. *Hipertensión*. 2008;25(Supl.2):35-43.
78. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. Jun 2003;21(6):1011-1053.
79. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. Sep 2007;14 Suppl 2:S1-113.
80. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-1431.

81. Henry P, Makowski S, Richard P, Beverelli F, Casanova S, Louali A, et al. Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes: substrate for myocardial infarction? *Am Heart J*. Dec 1997;134(6):1037-1043.
82. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. Feb 1993;16(2):434-444.
83. Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care*. Oct 1997;20(10):1501-1502.
84. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. Jul 23 1998;339(4):229-234.
85. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care*. Jul 2005;28(7):1588-1593.
86. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-2497.
87. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *Bmj*. Apr 20 2002;324(7343):939-942.
88. Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. En representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)*. Jun 4 2005;125(1):24-34.
89. Tomas Abadal L, Varas Lorenzo C, Perez I, Puig T, Balaguer Vintro I. Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study. *Rev Esp Cardiol*. Oct 2001;54(10):1146-1154.
90. Rius Riu F, Salinas Vert I, Lucas Martin A, Romero Gonzalez R, Sanmarti Sala A. A prospective study of cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. 6.3 years of follow-up. *J Diabetes Complications*. Sep-Oct 2003;17(5):235-242.

Bibliografía.

91. Cañón-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernandez-Ochoa G, Nieto-Hernandez T, Garcia-Vellido A, Buitrago F. Validation of 3 equations of coronary risk in diabetic population of a primary care center. *Med Clin (Barc)*. Apr 8 2006;126(13):485-490.
92. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. Sep 2001;44 Suppl 2:S14-21.
93. Martín López A, Soto Montenegro ML, Jara Albarrán A. Nefropatía diabética. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:312-317.
94. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. Dec 2004;47(12):2118-2128.
95. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*. Aug 1994;43(8):960-967.
96. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Jun 12 2008;358(24):2545-2559.
97. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Jun 12 2008;358(24):2560-2572.
98. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Jan 8 2009;360(2):129-139.
99. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects. The San Antonio Heart Study. *Diabetes*. Jan 1993;42(1):154-161.
100. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. Mar 30 2000;342(13):905-912.
101. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. *Hypertension*. Dec 1995;26(6 Pt 1):869-879.

102. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. Dec 17 2002;106(25):3143-3421.
103. Serrano Rios M, Ascaso Gimilio JF, Blazquez Fernandez E, Cabezas Cerraro J, Carmena Rodriguez R, Escobar Jimenez F, et al. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. Oct 12 2002;119(12):458-463.
104. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. *Diabetes Care*. Jul 1999;22(7):1151-1157.
105. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, Menzinger G. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens*. Apr 2001;15(4):239-246.
106. Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients. *J Hypertens*. Aug 2001;19(8):1421-1428.
107. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Gamen AL, Vidal A, Trueba A, et al. En representación de la SEH-LELHA. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en pacientes con hipertensión y diabetes. Análisis de una base de datos de 20.000 casos. *Hipertensión*. 2006;23(Supl 1):72.
108. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj*. Sep 12 1998;317(7160):703-713.
109. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation*. Feb 2 1999;99(4):461-462.
110. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med*. Jul 14 1997;157(13):1413-1418.
111. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. Ap 29 2010;362(17):1575-1585.

Bibliografía.

112. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:184-195.
113. Gomez Marcos MA, Gonzalez-Elena LJ, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, Magallon-Botaya R, Munoz-Moreno MF, et al. Cardiovascular risk assessment in hypertensive patients with tests recommended by the European Guidelines on Hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* Mar 10 2011.
114. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke.* Jan 2002;33(1):21-25.
115. Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* Aug 1996;27(8):1274-1282.
116. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol.* Oct 2004;61(10):1531-1534.
117. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* May 2003;34(5):1126-1129.
118. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* Apr 27 1996;347(9009):1141-1145.
119. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension.* Mar 1998;31(3):780-786.
120. Divison JA, Puras A, Aguilera M, Sanchis C, Artigao LM, Carrion L, et al. Automedidas domiciliarias de presión arterial y su relación con el diagnóstico de la hipertensión arterial y con la afección orgánica: estudio comparativo con monitorización ambulatoria. *Med Clin (Barc).* Dec 2 2000;115(19):730-735.

121. Asmar R, Zanchetti A. Directrices para el uso de la automonitorización de la tensión arterial: Informe de la Primera Conferencia Internacional de Consenso. *J Hypertens*. May 2000;18(5):493-508.
122. Rave K, Bender R, Heise T, Sawicki PT. Value of blood pressure self-monitoring as a predictor of progression of diabetic nephropathy. *J Hypertens*. May 1999;17(5):597-601.
123. Trisán Anoro A, Menéndez Montes H, Trisán Alonso A, Soto Mesa D, Suárez Casado H. Retinopatía hipertensiva. *Medicina General*. 2000;25:554-564.
124. Stokoe NL, Turner RW. Normal retinal vascular pattern. Arteriovenous ratio as a measure of arterial calibre. *Br J Ophthalmol*. Jan 1966;50(1):21-40.
125. Roldán Suárez C, Segura de la Morena J, Campo Sien C, Alcázar de la Ossa JM. Importancia de la valoración del fondo de ojo en el paciente hipertenso. *Hipertensión*. 2004;21(4):197-120.
126. Wong TY, McIntosh R. Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies. *Ophthalmic Physiol Opt*. May 2005;25(3):195-204.
127. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, Hubbard LD, Mitchell P. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2003;44(7):2900-2904.
128. Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, McKeigue PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationships. *Hypertension*. Jun 1995;25(6):1322-1325.
129. Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*. Oct 2003;42(4):534-541.
130. Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol*. Jan 1998;116(1):83-89.
131. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*. Apr 2003;110(4):658-666.

Bibliografia.

132. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol*. Jan 1994;112(1):92-98.
133. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997;95:329-348; discussion 348-350.
134. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, Evans G. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jun 2000;20(6):1644-1650.
135. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. Aug 1 1999;150(3):263-270.
136. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol*. Sep 2002;86(9):1002-1006.
137. Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jun 2006;47(6):2341-2350.
138. Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, Taylor B, Rochtchina E, Islam FM, et al. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension*. May 2007;49(5):1156-1162.
139. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*. Dec 1999;106(12):2269-2280.
140. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetes Care*. Aug 2002;25(8):1320-1325.
141. Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Taylor B, Wong TY, Tominaga M, et al. Cardiovascular risk factors and retinal microvascular signs in an adult Japanese population: the Funagata Study. *Ophthalmology*. Aug 2006;113(8):1378-1384.

142. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Jama*. Nov 18 1988;260(19):2864-2871.
143. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. Sep 30 1993;329(14):977-986.
144. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. Sep 12 1998;352(9131):837-853.
145. Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. Mar 2001;24(3):522-526.
146. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. May 1991;98(5 Suppl):766-785.
147. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL, 3rd, Knatterud GL. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 1998;39(2):233-252.
148. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Jama*. May 15 2002;287(19):2563-2569.
149. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Oct 9 2008;359(15):1565-1576.
150. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. Mar 1998;116(3):297-303.

Bibliografia.

151. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol.* May-Jun 2008;56(3): 178-188.
152. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Moll AC, Heine RJ, Bouter LM, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia.* Jul 2005;48(7): 1300-1306.
153. Meleth AD, Agron E, Chan CC, Reed GF, Arora K, Byrnes G, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nov 2005;46(11):4295-4301.
154. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY. The relationship of retinopathy in persons without diabetes to the 15-year incidence of diabetes and hypertension: Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:98-107.
155. Cugati S, Cikamatana L, Wang JJ, Kifley A, Liew G, Mitchell P. Five-year incidence and progression of vascular retinopathy in persons without diabetes: the Blue Mountains Eye Study. *Eye.* Nov 2006;20(11):1239-1245.
156. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Nieto FJ. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med.* Feb 17 2004;140(4):248-255.
157. Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension.* Oct 2004;44(4):442-447.
158. Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension.* Feb 2006;47(2):189-194.
159. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *Bmj.* Jul 10 2004;329(7457):79.
160. Mulvany MJ. Are vascular abnormalities a primary cause or secondary consequence of hypertension? *Hypertension.* Sep 1991;18(3 Suppl):I52-57.
161. Xing C, Klein BE, Klein R, Jun G, Lee KE, Iyengar SK. Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Hypertension.* Apr 2006;47(4):797-802.

162. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. Jul 1992;15(7):815-819.
163. Wong TY, Mohamed Q, Klein R, Couper DJ. Do retinopathy signs in non-diabetic individuals predict the subsequent risk of diabetes? *Br J Ophthalmol*. Mar 2006;90(3):301-303.
164. Ikram MK, Janssen JA, Roos AM, Rietveld I, Witteman JC, Breteler MM, et al. Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes: the Rotterdam study. *Diabetes*. Feb 2006;55(2):506-510.
165. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *Jama*. May 15 2002;287(19):2528-2533.
166. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing, hypertension, and subsequent risk of diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. May 9 2005;165(9):1060-1065.
167. Nguyen TT, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Tapp RJ, Zimmet PZ, et al. Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes*. Mar 2008;57(3):536-539.
168. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. Nov 25 2004;351(22):2310-2317.
169. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. Apr 2005;206(4):319-348.
170. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2004;45(7):2129-2134.
171. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. Dec 1974;268(6):336-345.

Bibliografía.

172. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. Dec 1 1994;331(22):1480-1487.
173. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. Sep 2003;26(9):2653-2664.
174. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. May 1991;98(5 Suppl):823-833.
175. Moss SE, Meuer SM, Klein R, Hubbard LD, Brothers RJ, Klein BE. Are seven standard photographic fields necessary for classification of diabetic retinopathy? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. May 1989;30(5):823-828.
176. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. Sep 2003;110(9):1677-1682.
177. Lopez Galvez MI. Escala internacional de severidad de la retinopatía y del edema macular diabético. *Arch Soc Esp Oftalmol*. Apr 2004;79(4):149-150.
178. Marshall E, Malinovsky V. Hypertension and the eye: applications of the sixth reports of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *J Am Optom Assoc* 1998;69:281-291.
179. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol*. Sep 2002;86(9):1007-1013.
180. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet*. Oct 6 2001;358(9288):1134-1140.
181. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care*. Jun 2003;26(6):1731-1737.

182. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. Apr 1984;102(4):520-526.
183. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. Apr 1984;102(4):527-532.
184. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: a systematic review. *Eye*. Oct 2004;18(10):963-983.
185. Lopez IM, Diez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor CJ. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol*. Jul 2002;9(3):205-214.
186. Santos Bueso E, Fernandez-Vigo J, Fernandez Perez C, Macarro Merino A, Fernandez Perianes J. Prevalence of diabetic retinopathy in the Regional Community of Extremadura. 1997-2001 (Extremadura Project to Prevent Blindness). *Arch Soc Esp Oftalmol*. Mar 2005;80(3):187-194.
187. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. Mar 1998;105(3):406-411.
188. Wong TY, Barr EL, Tapp RJ, Harper CA, Taylor HR, Zimmet PZ, et al. Retinopathy in persons with impaired glucose metabolism: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Am J Ophthalmol*. Dec 2005;140(6):1157-1159.
189. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol*. Jan 2002;133(1):78-88.
190. Sherry LM, Wang JJ, Rochtchina E, Wong T, Klein R, Hubbard L, et al. Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin Experiment Ophthalmol*. Jun 2002;30(3):179-182.
191. Li H, Hsu W, Lee ML, Wong TY. Automatic grading of retinal vessel caliber. *IEEE Trans Biomed Eng*. Jul 2005;52(7):1352-1355.

Bibliografía.

192. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*. Jun 2004;111(6):1183-1190.
193. Parr JC, Spears GF. Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the widths of its branches. *Am J Ophthalmol*. Apr 1974;77(4):478-483.
194. Parr JC, Spears GF. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol*. Apr 1974;77(4):472-477.
195. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res*. Sep 2003;27(3):143-149.
196. Wagener HP, Clay GE, Gipner JF. Classification of Retinal Lesions in the Presence of Vascular Hypertension: Report submitted to the American Ophthalmological Society by the committee on Classification of Hypertensive Disease of the Retina. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1947;45:57-73.
197. Wong TY, Wang JJ, Rochtchina E, Klein R, Mitchell P. Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol*. Jun 2004;137(6):1050-1055.
198. Hemminki V, Kahonen M, Tuomisto MT, Turjanmaa V, Uusitalo H. Determination of retinal blood vessel diameters and arteriovenous ratios in systemic hypertension: comparison of different calculation formulae. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Jan 2007;245(1):8-17.
199. Coll de Tuero G, Rodríguez Poncelas A, Faixedas Brunsoms D, Cadena Calderó A. Aplicación práctica de la retinografía en los hipertensos. *Hipertensión*. 2007;24:61-69.
200. Owens DR, Gibbins RL, Lewis PA, Wall S, Allen JC, Morton R. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35 mm colour transparencies? *Diabet Med*. Feb 1998;15(2):170-175.
201. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Bmj*. Oct 28 1995;311(7013):1131-1135.

202. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *Bmj*. Jul 9 2005;331(7508):73.
203. Tikellis G, Wang JJ, Tapp R, Simpson R, Mitchell P, Zimmet PZ, et al. The relationship of retinal vascular calibre to diabetes and retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia*. Nov 2007;50(11):2263-2271.
204. Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A, Breteler MM, De Jong PT. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain*. Jan 2006; 129(Pt 1):182-188.
205. Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ, Vingerling JR, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Neurology*. May 9 2006;66(9):1339-1343.
206. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, et al. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens*. Mar 2005;18(3):417-421.
207. Tramontan L, Grisan E, Ruggeri A. An improved system for the automatic estimation of the Arteriolar-to-Venular diameter Ratio (AVR) in retinal images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;2008:3550-3553.
208. Pose-Reino A, Gomez-Ulla F, Hayik B, Rodriguez-Fernandez M, Carreira-Nouche MJ, Mosquera-Gonzalez A, et al. Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens*. Apr 2005;23(4):843-850.
209. Ortega M, Barreira N, Novo J, Penedo MG, Pose-Reino A, Gomez-Ulla F. Sirius: a web-based system for retinal image analysis. *Int J Med Inform*. Oct;79(10):722-732.
210. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol*. Aug 2002;134(2):204-213.

Bibliografia.

211. Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, Olivier S. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Can J Ophthalmol.* Dec 2003;38(7):557-568.
212. Chow SP, Aiello LM, Cavallerano JD, Katalinic P, Hock K, Tolson A, et al. Comparison of nonmydriatic digital retinal imaging versus dilated ophthalmic examination for nondiabetic eye disease in persons with diabetes. *Ophthalmology.* May 2006;113(5):833-840.
213. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH, Goatman KA, McHardy KC, Forrester JV, Sharp PF. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med.* Jul 2003;20(7):528-534.
214. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* Mar 2001;108(3):572-585.
215. Aptel F, Denis P, Rouberol F, Thivolet C. Screening of diabetic retinopathy: effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. *Diabetes Metab.* Jun 2008;34(3):290-293.
216. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J Ophthalmol.* Jul 2009;148(1):111-118.
217. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med.* Apr 2007;24(4):403-407.
218. Wilson PJ, Ellis JD, MacEwen CJ, Ellingford A, Talbot J, Leese GP. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmologica.* 224(4):251-257.
219. Breslin DJ, Gifford RW, Jr., Fairbairn JF, 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *Jama.* Jan 31 1966;195(5):335-338.

220. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol*. Feb 2003;121(2):245-251.
221. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. Oct 1998;105(10):1801-1815.
222. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. Jul 2001;24(7):1275-1279.
223. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. Sep 12 1998;352(9131):854-865.
224. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. Sep 1996;114(9):1079-1084.
225. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. Aug 1991;98(8):1261-1265.
226. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, Polak BC, Beks PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study. *Arch Intern Med*. Oct 23 2000;160(19):2984-2990.
227. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*. Jul 2002;109(7):1225-1234.
228. Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care*. Aug 2004;27(8):1962-1967.

Bibliografia.

229. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. Jan 2006;37(1):82-86.
230. Wong TY, Coresh J, Klein R, Muntner P, Couper DJ, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol*. Sep 2004;15(9):2469-2476.
231. Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY, et al. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*. Aug 2005;46(2):214-224.
232. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care*. Jul 2008;31(7):1349-1354.
233. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *Jama*. Jul 3 2002;288(1):67-74.
234. Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology*. Oct 11 2005;65(7):1005-1009.
235. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology*. May 2003;110(5):933-940.
236. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Moll AC, Van Leiden HA, Heine RJ, et al. Retinopathy is associated with cardiovascular and all-cause mortality in both diabetic and nondiabetic subjects: the hoorn study. *Diabetes Care*. Oct 2003;26(10):2958.
237. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *Jama*. Jan 5 2005;293(1):63-69.
238. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. Dec 1992;15(12):1875-1891.
239. Klein BE, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson MD, et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1

- diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med.* Sep 27 2004;164(17):1917-1924.
240. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Sharrett AR. Retinal vascular caliber in persons with type 2 diabetes: the Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: XX. *Ophthalmology.* Sep 2006;113(9):1488-1498.
241. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Sep 2004;45(9):2949-2954.
242. Liao D, Wong TY, Klein R, Jones D, Hubbard L, Sharrett AR. Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke.* Apr 2004;35(4):837-842.
243. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Jama.* Mar 6 2002;287(9):1153-1159.
244. Wong TY, Kamineni A, Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Siscovick DS, et al. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* Nov 27 2006;166(21):2388-2394.
245. Moss SE, Klein R, Klein BE, Wong TY. Retinal vascular changes and 20-year incidence of lower extremity amputations in a cohort with diabetes. *Arch Intern Med.* Nov 10 2003;163(20):2505-2510.
246. Wang JJ, Taylor B, Wong TY, Chua B, Rochtchina E, Klein R, Mitchell P. Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity (Silver Spring).* Feb 2006;14(2):206-214.
247. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Tsai MY. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* Jan 2006;124(1):87-94.
248. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Stolk RP, Henry RM, Heine RJ, et al. Are retinal microvascular abnormalities associated with large artery endothelial dysfunction and intima-media thickness? The Hoorn Study. *Clin Sci (Lond).* May 2006;110(5):597-604.

Bibliografia.

249. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE. Retinal vessel diameters and the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. Jan 2004;53(1):179-184.
250. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *Bmj*. Mar 13 2004;328(7440):634-640.
251. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. Nov 2003;21(11):1983-1992.
252. Nguyen TT, Wong TY. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab*. Sep 2006;17(7):262-268.
253. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology*. Oct 1982;89(10):1132-1145.
254. Walsh JB. Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology*. Oct 1982;89(10):1127-1131.
255. Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 2003;44(11):4644-4650.
256. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. Apr 2004;137(4):675-682.
257. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. Nov 26 2005;366(9500):1849-1861.
258. Cheung N, Saw SM, Islam FM, Rogers SL, Shankar A, de Haseth K, et al. BMI and retinal vascular caliber in children. *Obesity (Silver Spring)*. Jan 2007;15(1):209-215.
259. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, et al. Prevalence and correlates of advanced retinopathy in a large selected hypertensive population. The Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension (ETODH) study. *Blood Press*. 2005;14(1):25-31.

260. Masaidi M, Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C, Zanchetti A, et al. Is retinal arteriolar-venular ratio associated with cardiac and extracardiac organ damage in essential hypertension? *J Hypertens*. Jun 2009;27(6):1277-1283.
261. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. Aug 2009;205(2):472-476.
262. Ogawa O, Hiraoka K, Watanabe T, Kinoshita J, Kawasumi M, Yoshii H, et al. Diabetic retinopathy is associated with pulse wave velocity, not with the augmentation index of pulse waveform. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:11.
263. Papanas N, Symeonidis G, Mavridis G, Georgiadis GS, Papas TT, Lazarides MK, et al. Ankle-brachial index: a surrogate marker of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus? *Int Angiol*. Sep 2007;26(3):253-257.
264. Pose-Reino A, Rodriguez-Fernandez M, Hayik B, Gomez-Ulla Irazabal F, Carrera-Nouche MJ, et al. Relation between changes in retinal microcirculation and other organ damage in hypertension and regression with antihypertensive treatment. *Med Clin (Barc)*. Apr 28 2007;128(16):605-608.
265. de Leonardis V, Becucci A, De Scalzi M, Cinelli P. Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. *Int J Cardiol*. Apr 1992;35(1):95-99.
266. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. *Hypertension*. Nov 1997;30(5):1135-1143.
267. Pose-Reino A, Gonzalez-Juanatey JR, Pastor C, Mendez I, Estevez JC, Alvarez D, et al. Clinical implications of white coat hypertension. *Blood Press*. Sep 1996;5(5):264-273.
268. Saitoh M, Matsuo K, Nomoto S, Kondoh T, Yanagawa T, Katoh Y, et al. Relationship between left ventricular hypertrophy and renal and retinal damage in untreated patients with essential hypertension. *Intern Med*. Jul 1998;37(7):576-580.

Bibliografia.

269. Sabanayagam C, Tai ES, Shankar A, Lee J, Sun C, Wong TY. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J Hypertens*. Nov 2009;27(11):2209-2217.
270. Sabanayagam C, Shankar A, Klein BE, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ, et al. Bidirectional association of retinal vessel diameters and estimated GFR decline: the Beaver Dam CKD Study. *Am J Kidney Dis*. May;57(5):682-691.
271. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med*. Jun 1995;12(6):482-487.
272. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol*. Apr 1994;41(4):211-218.
273. Lee KE, Klein BE, Klein R, Wong TY. Changes in refraction over 10 years in an adult population: the Beaver Dam Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Aug 2002;43(8):2566-2571.
274. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol*. Jul-Aug 2001;46(1):59-80.
275. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, Wang JJ, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol*. Dec 1 2009;170(11):1323-1332.
276. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Nieto FJ, Boland LL, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. Jun 2002;33(6):1487-1492.
277. Wong TY, Mosley TH, Jr., Klein R, Klein BE, Sharrett AR, Couper DJ, et al. Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. *Neurology*. Sep 23 2003;61(6):806-811.
278. Michelson EL, Morganroth J, Nichols CW, MacVaugh H, 3rd. Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. *Arch Intern Med*. Oct 1979;139(10):1139-1141.

279. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* Sep 15 2009;151(6):404-413.
280. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ, Brazy PC. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* May 1999;22(5):743-751.
281. Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Martin-Moreiras J, Gonzalez-Elena LJ, Recio-Rodriguez JI, Castano-Sanchez Y et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit.* Aug 2009;14(4):145-151.
282. Garcia-Ortiz L, Ramos-Delgado E, Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Martinez-Salgado C, Patino-Alonso MC, et al. Peripheral and central arterial pressure and its relationship to vascular target organ damage in carotid artery, retina and arterial stiffness. Development and validation of a tool. The Vaso risk study. *BMC Public Health.*11:266.
283. El Feghali RN, Topouchian JA, Pannier BM, El Assaad HA, Asmar RG. Validation of the OMRON M7 (HEM-780-E) blood pressure measuring device in a population requiring large cuff use according to the International Protocol of the European Society of Hypertension. *Blood Press Monit.* Jun 2007;12(3):173-178.
284. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens.* Apr 2005;23(4):697-701.
285. Grupo de trabajo en HTA de la semFYC. Automedida de la presión arterial (AMPA) en Atención Primaria(II). *Aten Primaria.* 2003;31(9):606-612.
286. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. *J Hypertens.* Jun 1991;9(6):573-574.
287. Mayoral Sanchez E, Diez Naz AD, Lapetra Peralta J, Santos Lozano JM, Garcia de la Corte F, Rodriguez-Morcillo Guardia A. Validación del sistema de monitorización ambulatoria de presión arterial modelo SpaceLabs 90207. *Med Clin (Barc).* Sep 24 1994;103(9):326-330.

Bibliografía.

288. O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, Jamieson M, Altman D, Bland M, Atkins N. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens*. Jul 1990;8(7):607-619.
289. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Jun 2009;7(6):599-605.
290. Salas-Salvado J, Rubio M, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-196.
291. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.
292. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. Mar 16 1999;130(6):461-470.
293. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation*. Mar 21 2006;113(11):e463-654.
294. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Jama*. Mar 19 1997;277(11):925-926.
295. Stolk RP, Vingerling JR, de Jong PT, Dielemans I, Hofman A, Lamberts SW, Pols HA, Grobbee DE. Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes*. Jan 1995;44(1):11-15.
296. Romero P, Almena M, Baget M, Méndez I, Salvat M. Actualización en la epidemiología del edema macular diabético. *Annals d'Oftalmologia*. 2005;13(2):92-102.

297. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meani S, Valerio C, Esposito A, Catini E, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated essential hypertensives: an inter- and intra-observer reproducibility study with non-mydiatic retinography. *Blood Press*. 2004;13(1):25-30.
298. Morales Ruiz E, Ortiz Librero M, González Monte E. ¿Está disminuyendo la incidencia de la hipertensión arterial maligna o está cambiando su presentación clínica? *Hipertensión*. 2003;20(1):25-36.
299. Knudtson MD, Klein BE, Klein R, Wong TY, Hubbard LD, Lee KE, et al. Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle. *Br J Ophthalmol*. Jan 2004;88(1):57-61.
300. Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol*. Dec 2005;89(12):1646-1654.
301. Wang JJ, Liew G, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR, et al. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart*. Nov 2006;92(11):1583-1587.
302. Tikellis G, Arnett DK, Skelton TN, Taylor HW, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular hypertrophy in African Americans. the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Hypertens*. Mar 2008;21(3):352-359.
303. Cheung N, Bluemke DA, Klein R, Sharrett AR, Islam FM, Cotch MF, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. Jul 3 2007;50(1):48-55.
304. Sabanayagam C, Shankar A, Klein BE, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ, et al. Bidirectional association of retinal vessel diameters and estimated GFR decline: the Beaver Dam CKD Study. *Am J Kidney Dis*. May 2011;57(5):682-691.
305. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Sharrett AR, et al. Risk prediction of coronary heart disease based on retinal vascular caliber (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol*. Jul 1 2008;102(1):58-63.

Bibliografia.

306. Fu W, Ye C, Mei C, Rong S, Wang W. Reverse correlation between ankle-brachial index and left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. Feb 2006;11(1):9-14.
307. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BE, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J*. Aug 2007;28(16):1984-1992.
308. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol*. May 1 2004;159(9):819-825.
309. Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research. *Circ Cardiovasc Imaging*. Sep 2008;1(2):156-161.

ANEXOS

Anexos.

Anexo I.- Abreviaturas y acrónimos.

ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.*

ADVANCE: *Preterax and Diamicron Modified Release Controlled evaluation.*

AMPA: Automedida de la presión arterial.

ARIC: *Atherosclerosis Risk In Communities.*

ATP-III: *The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.*

AusDiab: *Australian Diabetes, obesity and lifestyle study.*

BDES: *Beaver Dam Eye Study.*

BMES: *Blue Mountains Eye Study.*

CHS: *Cardiovascular Health Study.*

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial.*

DM: Diabetes mellitus.

ECG: Electrocardiograma.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.*

ETODH: *Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension.*

FC: Frecuencia cardiaca.

FG: Filtrado glomerular.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

GIM: Grosor íntima-media carotídeo.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

Anexo I.

HR: *Hazard ratio*.

HTA: Hipertensión arterial.

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

IAC: Índice albúmina-creatinina.

IAV: Índice arteriovenoso.

IBERICA: Investigación, búsqueda específica y registro de isquemia coronaria aguda.

IC: Intervalo de confianza.

ITB: Índice tobillo-brazo.

KWB: Clasificación de Keith-Wagener-Baker.

LOS: Lesión orgánica subclínica.

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*.

MESYAS: Registro Nacional de Síndrome Metabólico.

MONICA: Monitorización de las tendencias y determinantes en las enfermedades cardiovasculares.

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*.

OR: *Odds ratio*.

PAC: Presión arterial clínica.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAS: Presión arterial sistólica.

PDV: Producto duración-voltaje.

PP: Presión de pulso.

PRESCAP: Presión arterial en la población española en los Centros de Atención Primaria.

RCV: Riesgo cardiovascular.

REGICOR: *Registre Gironí del Cor.*

RR: Riesgo relativo.

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation.*

SEH/LELHA: Sociedad Europea de Hipertensión/ Liga Española para la Lucha
contra la Hipertensión Arterial.

SEH/SEC: Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología.

SM: Síndrome metabólico.

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study.*

VOP: Velocidad de onda de pulso.

WESDR: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.*

Anexo I.

Anexo II.- Hoja de recogida de datos.

Anexo II.



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--



DNI

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Nombre

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Apellido 1

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Apellido 2

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tfno1

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tfno2

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

N° historia interno

--	--	--	--	--	--

Fecha de nacimiento

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

Sexo

- Varon
- Mujer

Codigo centro

- La Alamedilla
- Garrido Sur
- Otros

Grupo

- Diabéticos
- HTA
- Sanos

Codigo del médico

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> Ignacio Alba | <input type="radio"/> JM Manzano |
| <input type="radio"/> J.A.Iglesias | <input type="radio"/> Concepcion Diaz |
| <input type="radio"/> Patrocinio Hernández | <input type="radio"/> Alipio Ruano |
| <input type="radio"/> Benito Hernández | <input type="radio"/> Juan P Benitez |
| <input type="radio"/> Pilar Moreno | <input type="radio"/> Francisco J Luque |
| <input type="radio"/> Emilio Ramos | <input type="radio"/> Francisco Leon |
| <input type="radio"/> Luis Garcia | <input type="radio"/> Manuela Alonso |
| <input type="radio"/> Paz Corredera | <input type="radio"/> M.Jose Rodriguez |
| <input type="radio"/> Radwan Abou Assali | <input type="radio"/> Nicolas J Sanchez |
| <input type="radio"/> Concepción Hernández | <input type="radio"/> Pilar Barez |
| <input type="radio"/> Luz Mari Martinez | <input type="radio"/> Sara Cascon |
| <input type="radio"/> Manuel Gomez | <input type="radio"/> Otros |
| <input type="radio"/> Isabel Sánchez | |



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

ANAMNESIS

Tabaquismo No fumador Fumador Ex fumador

(Se considera ex-fumador la persona que lleva al menos un año sin fumar)

Numero de cigarrillos/dia

--	--

(solo fumadores)

Alcohol (Unidades/semana)

--	--	--

Ejercicio fisico Activo Sedentario

(Activo = Realiza ejercicio de intensidad moderada, (ej. caminar a 4 km/h) al menos media hora al dia y 5 días a la semana)

H^afam de enf c-v prematura

No Si
varones <55 años
mujeres <65 años

Antec Cardiopatía Isquemica

No Si

Antec enf cerebrovascular

No Si

Antec Insuficiencia Cardiaca

No Si

Antec hipercolesterolemia

No Si

Antec Diabetes

No Si

Año diagnóstico DM

--	--	--	--

Antec HTA

No Si

Año diagnostico HTA

--	--	--	--



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

EXPLORACION FISICA

Talla (cm)

--	--	--

Perimetro de la cintura (cm)

--	--	--

Peso (Kg) *(sin decimales)*

--	--	--

% Grasa corporal

--	--	--

Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** un decimal

PRESION ARTERIAL (AMPA DIGITAL)

1' separación entre tomas

Brazo dominante

1ª TOMA

PAS				PAD				FC			
PAS				PAD				FC			
PAS				PAD				FC			

2ª TOMA

3ª TOMA

Brazo NO dominante

1ª TOMA

2ª TOMA

3ª TOMA

PAS				PAD				FC			
PAS				PAD				FC			
PAS				PAD				FC			



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

FARMACOS DE CONSUMO HABITUAL

Medicación para la HTA:

No

Si En caso positivo:

			Nombre del principio activo	Posología
Diuréticos	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
Betabloqueantes	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
IECAS	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
ARA II	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
Calcioantag.	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
Alfabloqueantes	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
Otros	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		

Medicación para la hiperlipemia:

No

Si En caso positivo:

			Nombre del principio activo:
Estatinas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	
Fibratos	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	
Resinas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	
Ezetimibe	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	
EPA/DHA	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si	



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

MAPA

Fecha MAPA

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

¿Ha tomado medicación antihipertensiva en las 2 ultimas semanas?

No Si

¿Ha tomado medicación antihipertensiva el día de la MAPA?

No Si

Riesgo de evento CV mortal a 10 años

Normal Ligero Moderado Elevado Muy elevado

MEDIA 24 HORAS

MEDIA ACTIVIDAD

MEDIA DESCANSO

PAS

--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

PAD

--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

FP

--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales

Patrón general

Dipper No dipper Extreme dipper Riser



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

En toda la hoja introducir datos sin comas ni puntos incluyendo siempre dos decimales

DESVIACION ESTANDAR

	24 HORAS	ACTIVIDAD	DESCANSO												
PAS	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>				
PAD	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>				
FP	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>				

24 HORAS

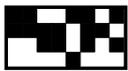
Porcentaje de lecturas de Sist. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de lecturas de Diast. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Sist. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Diast. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					

ACTIVIDAD

Porcentaje de lecturas de Sist. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de lecturas de Diast. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Sist. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Diast. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					

DESCANSO

Porcentaje de lecturas de Sist. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de lecturas de Diast. que exceden límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Sist. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					
Porcentaje de tiempo de Diast. que está por encima de límites	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

RETINOGRAFIA

OJO DERECHO Normal Grado I Grado II Grado III Grado IV

OJO IZQUIERDO Normal Grado I Grado II Grado III Grado IV

INDICE ARTERIO VENOSO (%)

OJO DERECHO

--	--	--	--

OJO IZQUIERDO

--	--	--	--

*Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales*

ECG

Fibrilación auricular

- No
- Si

*Solo en la primera columna introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales*

QRS msg

RA en aVL

--	--	--	--

--	--	--

Medición (mV) onda SA en V1

--	--	--	--

SA en V3

--	--	--	--

RA en V5-6 (la mayor)

--	--	--	--

Temperatura 22-24°C

DOPPLER

Brazo PAS mayor PAS

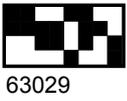
--	--	--

Pierna derecha PAS

--	--	--

Pierna izquierda PAS

--	--	--



63029

N° MAPA

Grid for map number

AMPA

Fecha

Grid for date

1 dia

MAÑANA

NOCHE

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE

2 dia

MAÑANA

NOCHE

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE

3 dia

MAÑANA

NOCHE

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE

4 dia

MAÑANA

NOCHE

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE

5 dia

MAÑANA

NOCHE

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

1ªlectura 2ªlectura 3ªlectura

SYS

Grid for SYS MAÑANA

Grid for SYS NOCHE

DIA

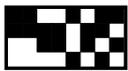
Grid for DIA MAÑANA

Grid for DIA NOCHE

P

Grid for P MAÑANA

Grid for P NOCHE



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

ANALITICA

Glucemia (mg/dL)

Creatinina (mg/dL)

Introducir siempre 1 decimal

Ac. Urico (mg/dL)

Introducir siempre 1 decimal

Sodio (mmol/L)

Potasio (mmol/L)

Introducir siempre 1 decimal

GOT (AST)

GPT (ALT)

GGT

Colesterol total (mg/dL)

HDL-c (mg/dL)

LDL-c (mg/dL)

Trigliceridos (mg/dL)

HbA1c (%)

Introducir siempre 1 decimal

Microalbuminuria

Introducir siempre 1 decimal

PCR de alta sensibilidad

Introducir siempre 3 decimal

Creatinina en orina

Introducir siempre 1 decimal

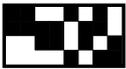
Insulina basal

Introducir siempre 1 decimal

Fibrinógeno (mg/dL)

Hemoglobina (g/dL)

Introducir siempre 1 decimal



63029

N° MAPA

--	--	--	--	--	--	--	--

ECO CAROTIDA

Fecha

		/			/				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

PLACAS

CAROTIDA DERECHA

Placa 1 (cm)

--	--	--	--

Placa 2 (cm)

--	--	--	--

CAROTIDA IZQUIERDA

Placa 1 (cm)

--	--	--	--

Placa 2 (cm)

--	--	--	--

Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** dos decimales

RESUMEN

Introducir los datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre** tres decimales

MEDIA

Promedio

--	--	--	--

Máximo

--	--	--	--

Mínimo

--	--	--	--

MAXIMO

Promedio

--	--	--	--

Máximo

--	--	--	--

Mínimo

--	--	--	--

OTROS

Velocidad onda pulso

--	--	--	--

Masa VI

--	--	--	--	--

BSA

--	--	--	--

Anexo II.

Anexo III.- Publicaciones y comunicaciones derivadas de la investigación.

Publicaciones:

- García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Parra-Sánchez J, González-Elena LJ, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodríguez-Sánchez E, Gómez-Marcos MA. A new tool to assess retinal vessel caliber. Reliability and validity of measures and their relationship with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2012;30:770-7.

Comunicaciones:

- Relationship between retinal vessel diameters and arterial stiffness in hypertensive patients. JI Recio-Rodríguez , MA Gomez-Marcos , LJ Gonzalez-Elena , J Parra-Sanchez , C Agudo-Conde , MC Patino-Alonso, D Pérez-Arechaederra , P Delgado-Benito , J Prieto-Matos, L Garcia-Ortiz. 21 European Meeting on Hypertension. Milan 2011.
- Relación entre la frecuencia cardiaca y el daño orgánico subclínico en pacientes hipertensos. A García García, MA Gómez Marcos, L García Ortiz, MC Patino Alonso, JI Recio Rodríguez, C Agudo Conde, L Gómez Sánchez, M Gómez Sánchez, J Parra Sánchez y LJ González Elena. 16ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Barcelona 2011.

Anexo III.

- Una nueva herramienta semiautomática para evaluar el calibre de los vasos de la retina. fiabilidad y validez de las medidas y su relación con el riesgo cardiovascular. L García Ortiz, MA Gómez Marcos, JI Recio Rodríguez, MC Patino Alonso, C Agudo Conde, J Parra Sánchez, A García García, C Martín Hernández, L Gómez Sánchez, M Gómez Sánchez. 17 Congreso de la Sociedad Española de Hipertensión 2012. Madrid.

A new tool to assess retinal vessel caliber. Reliability and validity of measures and their relationship with cardiovascular risk

Luis García-Ortiz, José I. Recio-Rodríguez, Javier Parra-Sanchez, Luis J. González Elena, María C. Patino-Alonso, Cristina Agudo-Conde, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Manuel A. Gómez-Marcos, on behalf of the Vaso-risk group

See editorial comment on page 682

Objective: To analyze the reliability and validity of a semiautomated tool for assessing retinal vessel caliber and to describe the relationship of measures taken to cardiovascular risk and target organ damage.

Methods: A total of 210 patients aged 34–75 years were selected with retinography. Retinal photographs were digitized, and superior and inferior temporal vessels were measured in an area 0.5–1 disk diameter from the optic disc with semiautomated software [arteriole/venule index (AVI_x) calculator]. AVI_x was also estimated. Vascular damage was assessed using carotid intima–media thickness and pulse wave velocity, cardiac damage using Cornell voltage–duration product, renal damage using the glomerular filtration rate and microalbuminuria, and cardiovascular risk with the Framingham score.

Results: Interobserver intraclass correlation coefficient (ICC) ranged from 0.96 [95% confidence interval (CI) 0.94–0.97] to 0.99 (95% CI 0.98–0.99), and intraobserver ICC ranged from 0.97 (95% CI 0.94–0.98) to 0.99 (95% CI 0.99–0.99). In the Bland–Altman plot, the limit of interobserver agreement was –0.009 (0.066 to –0.086) in right AVI_x and –0.001 (0.083 to –0.085) in left AVI_x, whereas the limit of intraobserver agreement for overall AVI_x was –0.005 (–0.057 to –0.047). Cardiovascular risk and albumin-creatinine ratio were higher in the first tertile of AVI_x as compared with the other two ($P < 0.05$). In multiple regression, AVI_x and venule caliber, but not artery caliber, behaved as predictors of cardiovascular risk and microalbuminuria.

Conclusion: This tool showed a high intraobserver and interobserver reliability, and results of the validity analysis agree with those from large studies in estimation of cardiovascular risk and evaluation of target organ damage.

Keywords: arterial stiffness, arteriolar–venular ratio, cardiovascular disease, carotid atherosclerosis, microalbuminuria

Abbreviations: ACR, albumin/creatinine ratio; AVI_x, arteriole/venule index; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR, glomerular filtration rate; ICC, intraclass coefficient correlations; IMT, carotid intima–

media thickness; PWV, pulse wave velocity; VDP, voltage–duration product

INTRODUCTION

Eye fundus examination allows for noninvasive evaluation of retinal microcirculation, and also of vascular damage induced by multiple cardiovascular risk factors. Different tools have been developed for quantitative assessment of the caliber of retinal arteries and veins [1–5], but all of them require intervention of an observer.

Population studies conducted have found retinal vessel caliber to be related to the risk of hypertension [6], left ventricular hypertrophy [7], metabolic syndrome [8], stroke [9], and coronary artery disease [10]. A meta-analysis of six population-based studies showed that retinal vessel caliber was associated to an increased risk of coronary artery disease in women, but not in men [11]. However, not all studies agree, and there are conflicting results in relation to the evolution of atherosclerotic lesions and retinal vessel caliber [12–14]. Cuspidi *et al.* [15] and Masaidi *et al.* [16] found no association between retinal vessel caliber and the target organ lesions studied (cardiac, vascular, and renal) in two hypertensive population. In addition, the available tools are manual or semiautomated, and observer influence may, therefore, prove important. Development of automated tools designed to improve performance and decrease interobserver variability, therefore, appears necessary.

The purpose of this study was to analyze the reliability and validity of a new semiautomated tool for assessing

Journal of Hypertension 2012, 30:770–777

Primary Care Research Unit La Alamedilla, SACYL, IBSAL, Salamanca, Spain

Correspondence to Luis Garcia Ortiz, Primary Care Research Unit, La Alamedilla Health Center, Av. Comuneros 27-21, 37003 Salamanca, Spain. Tel: +34 923 124465; fax: +34 923123644; e-mail: Lgarciao@usal.es

Received 18 October 2011 **Revised** 23 November 2011 **Accepted** 14 December 2011

J Hypertens 30:770–777 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283506628

retinal vessel caliber and to describe the relationship of the results obtained to cardiovascular risk estimated with the Framingham scale and markers of cardiovascular target organ damage.

METHODS

Study design and population

Participants were selected from 402 patients included in the Vaso-risk study cohort [17], through consecutive sampling, aged 34–75 years, and visiting primary care clinics between January 2009 and January 2011. We selected 210 patients for this study with retinography performed, 110 hypertensive, 55 diabetic patients, and 45 healthy. Five patients were lost due to technical difficulties in analyzing retinal vessels. The sample size was estimated to detect differences in cardiovascular risk (Framingham score) between the three tertiles of arteriole/venule index (AVIx). Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20 in two-sided contrasts, with a standard deviation (SD) of 9%, were required 68 patients in each group, in total 204, in order to detect difference in cardiovascular risk of at least 5% between two of the three groups. The study was approved by an independent ethics committee of Salamanca University Hospital (Spain) and all participants gave written informed consent according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki [18].

Variables and measurement instruments

A detailed description has been published elsewhere of how the clinical data were collected, the anthropometric measurements were made, and the analytical parameters were obtained [17]. In brief, age, sex, history of hypertension, diabetes mellitus, smoking, and antihypertensive, antidiabetic and cholesterol-lowering drugs were registered. Blood sampling was carried out under fasting conditions, and first morning urine was collected to determine blood glucose, HbA1c, microalbuminuria, blood and urine creatinine, and lipids. Body weight was determined on two occasions using a homologated electronic scale (Seca 770), with the patient wearing light clothing and no shoes. Height in turn was measured with a portable system (Seca 222), recording the average of two readings, and with the patient shoeless in the standing position. BMI was calculated as weight (kg) divided by height squared (m^2). Office blood pressure was measured, involving three measurements of SBP and DBP, using the average of the last two measurements, with a validated OMRON model M7 sphygmomanometer (Omron Healthcare, Kyoto, Japan), and following the recommendations of the European Society of Hypertension [19]. The office blood pressure values used in the study were the mean values of the last two measurements.

Evaluation of retinal vessels

Retinography was performed using a Topcon TRC NW 200 nonmydriatic retinal camera (Topcon Europe B.C., Capelle a/d IJssel, The Netherlands), obtaining nasal and temporal images centered on the disk. The nasal image with the centered disk was loaded into the developed software, AV Index calculator (Ciclorisk SL, Salamanca, Spain, registry no. 00/2011/589). The software automatically recognizes

the disk and draws two external concentric circles which delimit area A, between 0 and 0.5 disk diameters from the optic disk margin, and area B, between 0.5 and 1 disk diameters from the margin (Fig. 1). This method is similar to those reported by other studies [1,20,21]. The software first identifies the limits of the different vessels, after which it automatically recognizes arteries and veins, and makes multiple measurements of the diameter of the section of the vessels circulating through area B. It finally estimates the mean caliber of veins and arteries in μm , and these measurements are summarized as an arteriole-venule ratio, AVIx. An AVIx of 1.0 suggests that arteriolar diameters were on average the same as venular diameters in that eye, whereas a smaller AVR suggests narrower arterioles [21]. We used the pairs of main vessels in the upper and lower temporal quadrants, rejecting all other vessels, to improve reliability and increase efficiency of the process, analyzing measures for each quadrant separately and together to estimate the mean measure in each eye. The estimated average time to analyze a patient (two photographs) was less than 2 min.

Assessment of carotid intima–media thickness

Carotid ultrasonography to assess intima–media thickness (IMT) was performed by two investigators trained for this purpose before starting the study. Reliability was evaluated before the study began, using the intraclass correlation coefficient (ICC), which showed values of 0.974 [95% confidence interval (CI) 0.935–0.990] for intraobserver agreement on repeated measurements in 20 participants, and 0.897 (95% CI 0.740–0.959) for interobserver agreement. In turn, according to the Bland–Altman analysis, the limit of interobserver agreement was 0.022 (95% CI: -0.053 to 0.098) and the limit of intraobserver agreement was 0.012

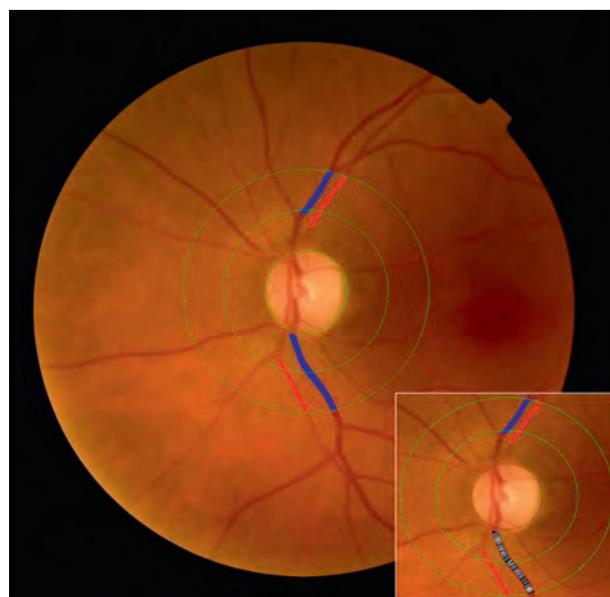


FIGURE 1 Retinal vessel measurement with three circles concentric with the optic disc: the innermost circumscribing the average disc, the middle one bounding the annulus from the disc margin to $1/2$ disc diameter (DD) from the margin (zone A), and the outer one bounding the annulus from $1/2$ DD to 1 DD from the disc margin (zone B).

(95% CI: -0.034 to 0.059). A Sonosite Micromax ultrasound device paired with a 5–10 MHz multifrequency high-resolution linear transducer with Sonocal software was used for performing automatic measurements of IMT, in order to optimize reproducibility. Measurements were made of the common carotid artery after the examination of a longitudinal section of 10 mm at a distance of 1 cm from the bifurcation. Measurements were performed in the proximal wall and in the distal wall, in the lateral, anterior and posterior projections, following an axis perpendicular to the artery to discriminate two lines – one for the intima–blood interface and the other for the media–adventitia interface. A total of six measurements were obtained of the right carotid and another six of the left carotid, using average values (average IMT) calculated automatically by the software. The measurements were obtained with the participant lying down, with the head extended and slightly turned opposite to the carotid examined, following the recommendations of the Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus [22].

Pulse wave velocity

This parameter was estimated with the SphygmoCor System (AtCor Medical Pty Ltd Head Office, West Ryde, Australia), with the patient in the supine position. The pulse waves of the carotid and femoral arteries were analyzed, estimating the delay with respect to the ECG wave and calculating pulse wave velocity (PWV). Distance measurements were taken with a measuring tape from the sternal notch to the carotid and femoral arteries at the sensor location.

Renal assessment

Kidney damage was assessed by measuring creatinine plasma concentration; the glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) for whites [23]; and proteinuria was determined from the albumin/creatinine ratio (ACR).

Cardiac assessment

The electrocardiographic examination was performed using a General Electric MAC 3.500 ECG System (General Electric, Niskayuna, New York, USA) that automatically measures the voltage and duration of waves and estimates the criteria of the Cornell voltage–duration product (Cornell VDP) [24].

Cardiovascular risk assessment

Cardiovascular risk was estimated using the risk equation (D'Agostino scale) based on the Framingham study [25]. Risk factors used include age, sex, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and SBP as quantitative variables, and drug treatment for hypertension, smoking, and history of diabetes mellitus as dichotomous variables.

Reliability assessment methods

To assess interobserver reliability, retinal images from 210 patients were selected (five patients were lost due to

technical difficulties) and blindly evaluated by two independent observers following a meeting at which technical criteria for evaluation were established. Another blinded investigator subsequently analyzed reliability using ICC and the Bland–Altman analysis.

To assess intraobserver reliability, 20 patients (five diabetic and 10 hypertensive patients, and five healthy individuals) were selected, and one of the observers evaluated all 40 photographs 3 months after the first analysis. The investigator, blinded from the previous step performed the same reliability analysis.

Statistical analysis

The continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation, whereas frequency distribution was used in the qualitative variables. Paired *t*-Student's test was used to compare blood pressure measurements between the two observers. Analysis of variance (ANOVA) test was used to compare continuous variables between the three tertiles of AVIx. Intraclass coefficient correlations were used to estimate reliability interobserver and intraobserver in quantitative variables. Additional comparisons were performed using Bland–Altman plots. We performed six multiple linear regression analyses considering dependent variables, the cardiovascular risk and ACR, and independent variables AVIx, arteriolar, and venular caliber. We adjusted the models in a second step with age and third step with sex. The data were analyzed using SPSS version 18.0; (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). A value of *P* less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of participants selected, overall and distributed by AVIx tertiles. No difference was found between tertiles in terms of age, sex, cardiovascular risk factors, or drug use. As regards cardiovascular risk estimated with the Framingham scale, this was higher in the first tertile (22.37%) as compared to the other two ($P=0.017$), as was ACR (16.66 mg/g; $P=0.004$). Statistical significance was not reached for all other markers of cardiac, renal, and vascular target organ damage, but there was a trend to poorer Cornell VDP and IMT values in the first tertile, wherein AVIx is lower.

Table 2 shows the comparison between the two observers of measures of arteriole and venule caliber and AVIx. A statistically significant difference was only found in measures of veins from the upper temporal quadrant of the right eye, with a difference of $2.19 \mu\text{m}$ (95% CI 0.66–3.72), which had an impact on mean caliber of right veins and right AVIx, with a difference of $-0.01 \mu\text{m}$ (95% CI -0.02 to 0.00). No difference was found between the two observers in all other measures.

Interobserver ICC, measured using the 410 photographs, ranged from 0.986 (95% CI 0.979–0.991) in arteries of the right upper temporal quadrant superior to 0.956 (95% CI 0.935–0.970) in arteries of the left upper temporal quadrant (Table 3). Intraobserver ICC, measured using the subsample of 40 photographs, was 0.998 (95% CI 0.997–0.999) for vein caliber, 0.969 (95% CI 0.940–0.984) for arteries, and 0.981 (95% CI 0.965–0.990) for AVIx.

TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of the study population categorized in tertiles of retinal arteriolar-venular index

Variables	Overall (N = 205)	Tertile I (N = 68)	Tertile II (N = 69)	Tertile III (N = 68)	P value*
	AVI 0.77 ± 0.11	AVI 0.66 ± 0.04	AVI 0.76 ± 0.03	AVI 0.89 ± 0.07	
Age	55.66 ± 10.40	55.77 ± 10.56	56.08 ± 10.13	55.14 ± 10.66	0.884
Sex (% men)	57.10	64.40	54.20	52.50	0.317
Current smoker (%)	23.20	28.80	20.30	20.30	0.452
SBP (mmHg)	138.72 ± 16.37	138.81 ± 17.00	139.19 ± 17.16	138.16 ± 15.13	0.942
DBP (mmHg)	86.09 ± 9.97	86.16 ± 9.82	86.70 ± 10.40	85.42 ± 9.82	0.782
HR (beats/min)	71.86 ± 12.85	70.44 ± 11.99	74.69 ± 14.56	70.44 ± 11.53	0.117
BMI	28.28 ± 4.20	27.90 ± 3.48	29.03 ± 4.85	27.92 ± 4.13	0.249
Total cholesterol (mg/dl)	203.19 ± 37.78	201.80 ± 33.23	202.24 ± 35.85	205.59 ± 44.07	0.841
HDL- cholesterol (mg/dl)	52.75 ± 12.12	50.72 ± 12.36	53.34 ± 12.14	54.19 ± 11.78	0.277
HbA1c (%)	5.39 ± 1.12	5.29 ± 0.97	5.28 ± 1.04	5.59 ± 1.30	0.255
Cornell VDP mm*ms	1616.04 ± 777.70	1739.52 ± 1011.76	1622.78 ± 691.82	1485.83 ± 547.93	0.208
Carotid IMT (mm)	0.73 ± 0.10	0.75 ± 0.10	0.73 ± 0.11	0.72 ± 0.10	0.462
PWV (m/s)	9.10 ± 2.15	9.15 ± 2.24	8.98 ± 1.66	9.16 ± 2.51	0.879
Creatinine (mg/dl)	0.88 ± 0.18	0.90 ± 0.18	0.87 ± 0.17	0.87 ± 0.20	0.627
GFR (ml/min)	87.83 ± 15.34	87.12 ± 13.42	87.64 ± 16.08	88.74 ± 16.55	0.844
ACR (mg/g)	10.13 ± 18.63	16.66 ± 29.18	6.29 ± 7.38	7.37 ± 8.74	0.004
CV risk (%)	18.13 ± 13.97	22.37 ± 18.75	16.21 ± 9.48	15.84 ± 11.21	0.017
Arteriolar caliber (μm)	107.43 ± 13.17	101.25 ± 11.64	108.43 ± 11.81	112.60 ± 13.56	<0.001
Venular caliber (μm)	141.35 ± 19.44	153.23 ± 17.41	143.30 ± 15.63	127.53 ± 16.07	<0.001
Antihypertensive drugs (%)	43.50	47.50	40.70	42.40	0.742
Cholesterol-lowering drugs (%)	27.10	30.50	25.40	25.40	0.773
Antidiabetics drugs (%)	19.80	20.30	18.60	20.30	0.965

Dates are shown as means, standard deviation, or percentage. *P* values are based on analysis of variance (ANOVA; continuous variables) or χ^2 (categorical variables). ACR, albumin:creatinine ratio; AVI, retinal arteriolar-venular index; Cornell VDP, Cornell voltage–duration product; CV risk, cardiovascular risk estimated with Framingham score, version D'Agostino 2008; GFR, glomerular filtration ratio; HDL, high-density lipoprotein; HR, heart rate; IMT, intima–media thickness; PWV, pulse wave velocity. *ANOVA oneway.

Figure 2 shows Bland–Altman plots wherein the limit of interobserver agreement was -0.009 (-0.086 to 0.066) in measurement of right AVIx and -0.001 (-0.085 to 0.083) in measurement of left AVIx. The limit of intraobserver agreement was -0.005 (-0.057 to 0.047). Correlation between right and left eye was $r=0.615$ ($P<0.001$) in arteries, $r=0.571$ ($P<0.001$) in veins, and $r=0.407$ ($P<0.001$) in AVIx.

Finally, Table 4 shows the effect of AVIx on estimated cardiovascular risk ($\beta=-22.16$, $P=0.026$). Statistical

significance was maintained after age adjustment, but lost after sex adjustment. Artery caliber as an independent variable showed no influence on cardiovascular risk, unlike vein caliber, whose effect was maintained after age and sex adjustment ($\beta=0.08$, $P=0.024$). A similar behavior was seen when ACR was used as dependent variable, consisting of a negative relation with AVIx and a positive relation with vein caliber, maintained after age and sex adjustment ($\beta=-27.35$, $P=0.042$ and $\beta=0.187$, $P=0.010$), and with no influence of artery caliber.

TABLE 2. Comparison of measures of vascular caliber between the two observers

		Mean		Mean difference	95% CI		P value*
		Observer 1	Observer 2		Lower limit	Upper limit	
Upper temporal	Right arteriolar caliber	105.21	105.12	0.09	-0.62	0.80	0.807
	Right venular caliber	136.37	134.17	2.19	0.66	3.72	0.005
	Right AVIx	0.78	0.79	-0.01	-0.02	0.00	0.037
	Left arteriolar caliber	106.13	106.29	-0.16	-1.27	0.95	0.777
	Left venular caliber	136.93	135.78	1.16	-0.24	2.56	0.104
	Left AVIx	0.79	0.80	-0.01	-0.02	0.00	0.237
Lower temporal	Right arteriolar caliber	106.14	106.27	-0.12	-0.92	0.67	0.757
	Right venular caliber	142.00	141.95	0.05	-1.22	1.31	0.942
	Right AVIx	0.76	0.76	0.00	-0.01	0.00	0.170
	Left arteriolar caliber	106.17	106.34	-0.17	-1.09	0.75	0.718
	Left venular caliber	139.53	140.50	-0.97	-2.20	0.26	0.123
	Left AVIx	0.77	0.77	0.00	0.00	0.01	0.349
Overall	Right arteriolar caliber	105.89	106.12	-0.22	-0.89	0.44	0.506
	Right venular caliber	139.61	138.16	1.45	0.37	2.54	0.009
	Right AVI	0.77	0.78	-0.01	-0.02	0.00	0.006
	Left arteriolar caliber	106.37	106.14	0.23	-0.65	1.11	0.602
	Left venular caliber	139.42	138.95	0.47	-0.63	1.57	0.397
	Left AVIx	0.77	0.78	0.00	-0.01	0.01	0.757

AVIx, retinal arteriolar-venular index.

*t-test pair.

TABLE 3. Intraclass correlation coefficient between the two observers

	95% CI			P value
	Correlation coefficient	Lower limit	Upper limit	
Right arteriolar caliber upper temporal	0.986	0.979	0.991	<0.001
Right venular caliber upper temporal	0.958	0.935	0.972	<0.001
Right AVIx upper temporal	0.958	0.937	0.972	<0.001
Left arteriolar caliber upper temporal	0.956	0.935	0.970	<0.001
Left venular caliber upper temporal	0.973	0.961	0.982	<0.001
Left AVIx upper temporal	0.963	0.946	0.975	<0.001
Right arteriolar caliber lower temporal	0.982	0.974	0.988	<0.001
Right venular caliber lower temporal	0.974	0.962	0.982	<0.001
Right AVIx lower temporal	0.984	0.977	0.989	<0.001
Left arteriolar caliber lower temporal	0.968	0.952	0.978	<0.001
Left venular caliber lower temporal	0.971	0.957	0.980	<0.001
Left AVIx lower temporal	0.964	0.947	0.976	<0.001
Right arteriolar caliber overall	0.982	0.974	0.988	<0.001
Right venular caliber overall	0.974	0.962	0.982	<0.001
Right AVIx	0.984	0.977	0.989	<0.001
Left arteriolar caliber	0.968	0.952	0.978	<0.001
Left venular caliber	0.971	0.957	0.980	<0.001
Left AVIx	0.964	0.947	0.976	<0.001

AVIx, retinal arteriolar-venular index; CI, confidence interval.

DISCUSSION

The tool developed showed a high reliability in measurement of retinal vessel caliber, with an interobserver ICC ranging from 0.96 to 0.98 for veins, arteries, and AVIx. Intraobserver ICC was also very high, ranging from 0.97 to 0.99. The Bland–Altman plot supported the excellent interobserver and intraobserver agreement, with measurement error being close to 0. These measurements, particularly those of vein caliber and AVIx, were also shown to be independent predictors of cardiovascular risk estimated with the Framingham scale and microvascular renal lesions resulting in increased microalbuminuria. A trend was also found to an increase in IMT and Cornell VDP as indicators of cardiac and vascular damage in the lower tertiles of AVIx, but this was not statistically significant.

The reliability found in this study was similar to that reported by Pose-Reino *et al.* [4], who used a different methodology for measuring retinal vessel caliber and found an interobserver correlation ranging from 0.83 to 0.98 in 30 images, whereas the correlation seen in this study ranged from 0.96 to 0.98, but with more than 400 images. The limit of interobserver agreement obtained in the Bland–Altman plot was similar to ours. Our intraobserver reliability was also similar to that reported by these authors, who found a correlation ranging from 0.83 to 0.99. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [1] reported intraobserver and interobserver correlation coefficients of 0.69 and 0.74 for artery caliber, 0.89 and 0.77 for vein caliber, and 0.84 and 0.79 for AVIx, respectively, slightly worse than the previous ones. Sherry *et al.* [26] used a method based on the ARIC study, which improved both interobserver correlations (ranging from 0.78 to 0.90) and intraobserver correlations (ranging from 0.79 to 0.92), although the values achieved in our study were not reached. In sum, both the intraobserver and interobserver reliability of the instrument used in this study for measuring retinal vessel thickness are greater than those of other previously used methods

[1,4,26]. This is probably due to the methodology used to determine the vessel margins; the use of multiple measures to estimate thickness; and the exclusion of measures corresponding to small vessels – which may act as artifacts, reducing precision and not improving the reliability of the technique. Likewise, due to the fact that measurement is almost automatic, with lesser observer intervention than in the other described methods, the reliability and particularly the efficiency of the procedure is improved – as the estimated average time used for complete analysis of the two photographs of a given patient does not exceed 2 min. Lastly, we are able to evaluate the retinal vessels without having to inject contrast, unlike when using fluorescein angiography.

The increased cardiovascular risk estimated with the Framingham scale in the first AVIx tertile, 22.37 vs. 15.84% in the third tertile, is in line with the reports in several published articles of an association between AVIx and risk of coronary artery disease [10,11,27]. According to data found in this study, cardiovascular risk would increase by 1.3 percentage points for each 0.1-point decrease in AVIx, and by 0.85 percentage points for each 10- μ m increase in vein caliber, with artery caliber showing no influence on estimated cardiovascular risk. McGeechan *et al.* [27] found that inclusion in the Framingham model of both artery and vein caliber improved prediction of coronary events by the model, but only in women. This finding, also made in several studies as shown by a recent meta-analysis [11], appears to suggest that microvascular disease could be more important in coronary artery disease in women than in men [28]. However, results do not always agree. Thus, in the Beaver Dam Eye Study [29], Wong *et al.* found no association of AVIx with cardiovascular morbidity and mortality in any of the subgroups examined, and Wang *et al.* [30] found vein caliber to be associated to coronary mortality in men, but not in women.

The greater association of retinal veins with estimated cardiovascular risk as compared to retinal arteries found in

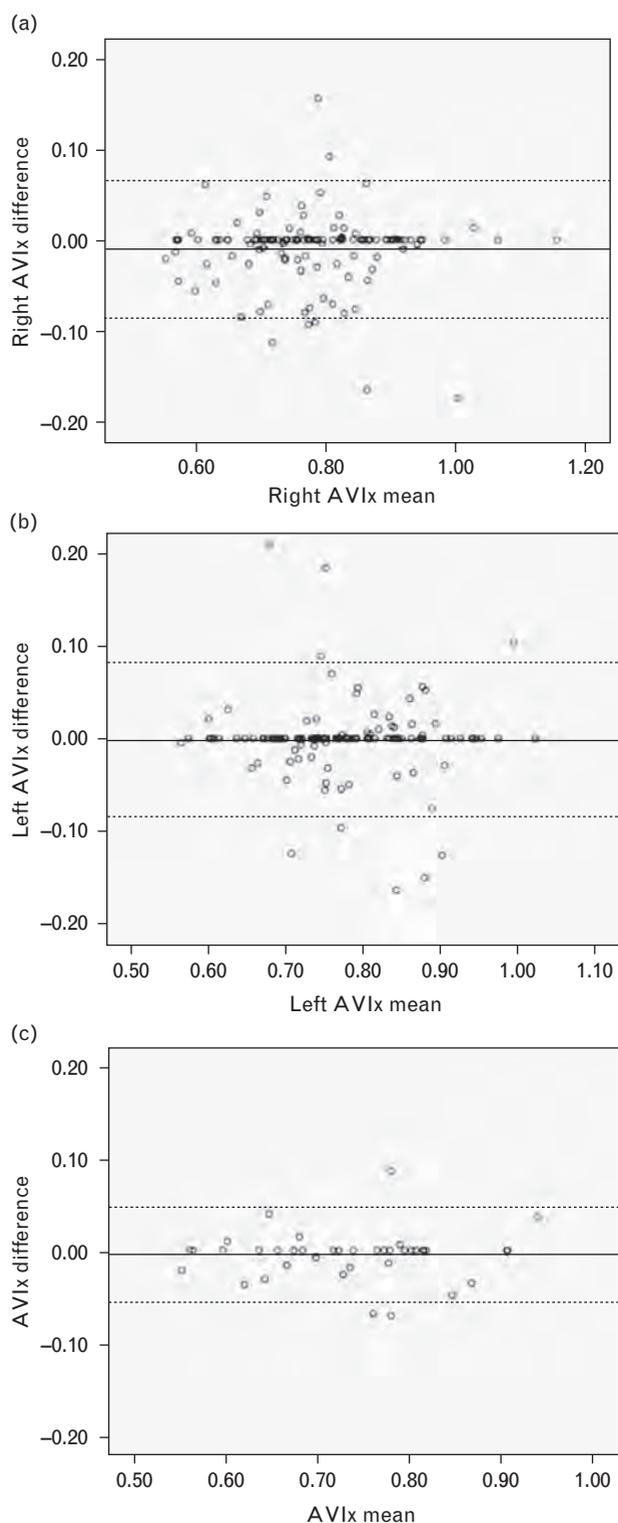


FIGURE 2 Bland–Altman plot of agreement interobserver and intraobserver. (a) Interobserver limit of agreement for right arteriole/venule index (AVIx; mean difference $\pm 1.96 \times$ SD): -0.009 (-0.086 to 0.066). (b) Interobserver limit of agreement for left AVIx (mean difference $\pm 1.96 \times$ SD): -0.001 (-0.085 to 0.083). (c) Intraobserver limit of agreement for overall AVIx (mean difference $\pm 1.96 \times$ SD): -0.005 (-0.057 to 0.047).

TABLE 4. Multiple linear regression with cardiovascular risk and albumin/creatinine ratio as dependent variables

	Arterio/venous index			Arteriolar caliber			Venular caliber						
	R ²	β	95% CI	P	R ²	β	95% CI	P	R ²	β	95% CI	P	
CV risk	1st model	0.028	-22.162	-41.705 to -2.619	0.026	<0.001	-0.003	0.162 to 0.156	0.971	0.030	0.124	0.017 to 0.230	0.023
	2nd model	0.280	-20.688	-37.565 to -3.811	0.017	0.255	0.004	-0.133 to 0.142	0.951	0.286	0.125	0.034 to 0.216	0.008
	3rd model	0.535	-13.273	-26.956 to 0.409	0.057	0.525	0.007	-0.103 to 0.117	0.897	0.539	0.085	0.011 to 0.159	0.024
ACR	1st model	0.029	-29.740	-55.896 to -3.583	0.026	0.001	0.044	-0.170 to 0.259	0.684	0.042	0.195	0.054 to 0.337	0.007
	2nd model	0.036	-29.422	-55.572 to -3.273	0.028	0.009	0.046	-0.169 to 0.261	0.672	0.050	0.196	0.055 to 0.337	0.007
	3rd model	0.045	-27.350	-53.661 to -1.039	0.042	0.022	0.051	-0.163 to 0.265	0.637	0.059	0.187	0.045 to 0.328	0.010

1st model: not adjusted. 2nd model: adjusted by age. 3rd model: adjusted by age and sex. ACR, albumin:creatinine ratio; CI, confidence interval; CV risk, cardiovascular risk estimated with Framingham score version D'Agostino 2008.

this study agrees with findings by Wang *et al.* [28] in people aged 49–75 years, in whom wider venules were associated to death from coronary heart disease, with relative risks of 1.8 (95% CI 1.1–2.7) and 2.0 (95% CI 1.1–3.6) for men and women, respectively. Smaller arterioles and larger venules were also associated to an increased risk of stroke mortality in people aged 43–69 years [30,31]. Subsequent studies reported retinal venular caliber to be associated to cerebral hypoxia, endothelial dysfunction, hyperglycemia, and inflammation [32]. This work also supports the reported findings in which venular caliber reflects cardiovascular risk and endothelial dysfunction more accurately than arteriolar caliber. This suggests that veins play a more active and dynamic role in microcirculatory changes than expected [32]. Therefore, a reduced AVIx does not necessarily reflect a narrowing of arterioles, but rather venular dilatation (at least in setting studied). This implies the need for caution in using AVIx as an indicator of arteriolar vasoconstriction or arteriolar remodeling.

Data found on the relationship of retinal vein caliber and AVIx to ACR, representative of renal microcirculation, also support this suggestion. As shown in multiple regression, ACR would increase by 2.73 mg/g for each AVIx decrease by 0.10 percentage points, and by 1.87 mg/g for each 10 μ m increase in vein caliber. Results of the relationship of renal function to AVIx are also conflicting. Thus, Sabanayagam *et al.* found in the Singapore Prospective Study Program [13] that microvascular changes in the retina could increase chronic kidney disease in hypertensive patients, and the same authors concluded in the Beaver Dam CCD study [12] that the results achieved did not support a relationship of retinal vessels to GFR, in agreement with this study.

Although no statistical significance was reached for cardiac target organ damage as assessed using Cornell VDP, this was more common in the first AVIx tertile, in agreement with the results reported by Tikellis *et al.* [7] and Cheung *et al.* [33] after analyzing the relationship of left ventricular mass index to caliber of arterial and venous vessels.

Mean carotid IMT found in our sample was greater in the first AVIx tertile (0.75 ± 10 mm) as compared to the second (0.73 ± 0.11 mm) and third tertiles (0.72 ± 0.10 mm), but the difference was not statistically significant, probably because of the sample size. Liao *et al.* [34] found statistical significance in 8031 participants with lower differences between the first (0.84 ± 0.002 mm) and fourth quartiles (0.83 ± 0.002 mm). In the Hoorn study [14], van Hecke *et al.* found no relationship of IMT to retinal microcirculation. However, in the Rotterdam study, Ikram *et al.* [2] found in a population of 5674 participants a relationship to vein caliber that persisted in the multivariate analysis, which supports the above discussed potential role of venous circulation in cardiovascular disease.

Finally, a recent study by Masaidi *et al.* [16] analyzing the relationship of AVIx to various markers of target organ damage found no relationship to the parameters evaluating left ventricular hypertrophy or to GFR, but did find a relationship to the proportion of participants with microalbuminuria, as occurred in this study. They found a slight correlation to carotid IMT, although this was lost in the multivariate analysis, and a lower value in the last of the

quartiles into which they divided the sample, but no statistical significance was reached, as occurred in this study.

Limitations of this study include that the designed instrument only assessed a pair of vessels (an artery and a vein) in each of the upper and lower temporal arcades as they crossed area B, as described above, and did not assess the other retinal vessels. It should also be noted that when software did not automatically detect some of the arcades, only the measures of the detected arcade, either the upper or lower, were used. However, this method involves significant time savings and increases interobserver and intraobserver reliability. Moreover, although the number of recruited participants could be considered adequate for reliability purposes, a substantially larger sample, as used in the previously conducted large studies, could be required for validity purposes. However, although statistical significance was not reached, probably because of sample size, agreement exists in the results found.

In conclusion, this new tool developed to assess retinal vessels showed a high intraobserver and interobserver reliability. Results of its validity analysis are consistent with the findings from large studies conducted as regards both cardiovascular risk estimation and evaluation of target organ damage, and because of its semiautomated nature and rapid assessment of retinal vessels, it may be helpful in clinical practice.

However, we think that it should be used in studies with larger patient samples to help clarify discrepancies found between the different studies published.

ACKNOWLEDGEMENTS

This project has been supported by Castilla y León Health Service (GRS 498/A/10), Carlos III Institute of Health of the Ministry of Health of Spain (RETICS RD06/0018, RedIAPP and RD06/0016, RedinRen) and Infosalud Foundation.

FLAG Solutions S.L company, Salamanca, Spain, contributed to the technical development of AVIx Calculator.

Members of the Vaso-risk group are as follows: Luis García-Ortiz, Manuel A. Gomez-Marcos, Jose I. Recio-Rodríguez, Cristina Agudo-Conde, Maria C. Patino-Alonso, Emiliano Rodriguez-Sanchez, Emilio Ramos-Delgado, Luis J González-Elena, Ángel García-García, Javier Parra-Sánchez, Carmela Rodríguez-Martín, Carmen Castaño-Sánchez, Angela de Cabo-Laso, Benigna Sánchez-Salgado (Unidad de Investigación de Atención Primaria La Alamedilla, Salamanca, Spain), Carlos Martínez-Salgado, Ana M. Blázquez-Medela (Unidad de Fisiopatología Renal y Cardiovascular, Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain).

Trial is registered with Clinical Trials.gov Identifier: NCT01325064.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, *et al.* Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999; 106:2269–2280.

2. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2129–2134.
3. Nguyen TT, Wang JJ, Sharrett AR, Islam FM, Klein R, Klein BE, et al. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2008; 31:544–549.
4. Pose-Reino A, Gomez-Ulla F, Hayik B, Rodriguez-Fernandez M, Carreira-Nouche MJ, Mosquera-Gonzalez A, et al. Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:843–850.
5. Tikellis G, Wang JJ, Tapp R, Simpson R, Mitchell P, Zimmet PZ, et al. The relationship of retinal vascular calibre to diabetes and retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 2007; 50:2263–2271.
6. Tanabe Y, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Mitchell P, Daimon M, et al. Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Funagata study. *Microcirculation* 2010; 17:94–102.
7. Tikellis G, Arnett DK, Skelton TN, Taylor HW, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular hypertrophy in African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Hypertens* 2008; 21:352–359.
8. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2949–2954.
9. Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BE, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2010; 41:1349–1355.
10. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287:1153–1159.
11. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2009; 151:404–413.
12. Sabanayagam C, Shankar A, Klein BE, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ, et al. Bidirectional association of retinal vessel diameters and estimated GFR decline: the Beaver Dam CKD Study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:682–691.
13. Sabanayagam C, Tai ES, Shankar A, Lee J, Sun C, Wong TY. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:2209–2217.
14. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Stolk RP, Henry RM, Heine RJ, et al. Are retinal microvascular abnormalities associated with large artery endothelial dysfunction and intima-media thickness? The Hoorn Study. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:597–604.
15. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22:2095–2102.
16. Masaidi M, Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C, Zanchetti A, et al. Is retinal arteriolar-venular ratio associated with cardiac and extracardiac organ damage in essential hypertension? *J Hypertens* 2009; 27:1277–1283.
17. Garcia-Ortiz L, Ramos-Delgado E, Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Martinez-Salgado C, Patino-Alonso MC, et al. Peripheral and central arterial pressure and its relationship to vascular target organ damage in carotid artery, retina and arterial stiffness. Development and validation of a tool. The Vaso risk study. *BMC Public Health* 2011; 11:266.
18. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997; 277:925–926.
19. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697–701.
20. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res* 2003; 27:143–149.
21. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 2004; 111:1183–1190.
22. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:75–80.
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604–612.
24. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:417–423.
25. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743–753.
26. Sherry LM, Wang JJ, Rochtchina E, Wong T, Klein R, Hubbard L, Mitchell P. Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin Exp Ophthalmol* 2002; 30:179–182.
27. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Sharrett AR, et al. Risk prediction of coronary heart disease based on retinal vascular caliber (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol* 2008; 102:58–63.
28. Wang JJ, Liew G, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart* 2006; 92:1583–1587.
29. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004; 159:819–825.
30. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BE, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J* 2007; 28:1984–1992.
31. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369:425–435.
32. Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1:156–161.
33. Cheung N, Bluemke DA, Klein R, Sharrett AR, Islam FM, Cotch MF, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:48–55.
34. Liao D, Wong TY, Klein R, Jones D, Hubbard L, Sharrett AR. Relationship between carotid artery stiffness and retinal arteriolar narrowing in healthy middle-aged persons. *Stroke* 2004; 35:837–842.

[PP.35.173] RELATIONSHIP BETWEEN RETINAL VESSEL DIAMETERS AND ARTERIAL STIFFNESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

J.I. Recio-Rodriguez, M.A. Gomez-Marcos, L.J. Gonzalez-Elena, J. Parra-Sanchez, C. Agudo-Conde, M.C. Patino-Alonso, D. Pérez-Arechaederra, P. Delgado-Benito, J. Prieto-Mateos, L. Garcia-Ortiz. Primary Care Research Unit La Alamedilla, Salamanca-Spain

Objective: To evaluate the relationship between retinal vessel diameters from digitized fundus photographs and arterial stiffness in hypertensive patients.

Methods: A cross-sectional study was conducted in a primary care setting, with the inclusion of 353 hypertensive patients aged 30–80 years. Office and ambulatory blood pressure were determined. Arterial stiffness was assessed according to carotid intima media thickness(IMT), pulse wave velocity(PWV), ambulatory arterial stiffness index(AASI) and ankle/arm index. Retinal vessel diameters was evaluate with semiautomatic software from digitized fundus photographs and calculated the arteriole/venule ratio(AVR).

Results: Mean aged 55.13(SD:11.85) years, men 217 (61.5%). We found negative correlation between AVR with systolic ($r = -0.164$, $p = 0.002$) and diastolic ($r = -0.117$, $p = 0.030$) 24 hour blood pressure and office blood pressure ($r = -0.135$, $p = 0.012$; $r = -0.117$, $p = 0.029$). We found positive correlation between AASI and IMT with retinal arteriolar diameters ($r = 0.118$, $p = 0.28$; $r = 0.109$, $p = 0.043$) and retinal venular diameters($r = 0.111$, $p = 0.039$; $r = 0.181$, $p = 0.001$) respectively and negative correlation between ankle/arm index and arteriolar diameters ($r = 0.187$, $p < 0.001$) and venular diameters ($r = 0.198$, $p < 0.001$). At last with PWV only has correlation with retinal venular diameters($r = 0.150$, $p = 0.005$). In multiple liner regression(stepwise method) with the AVR as dependent variable, the variables remain in equation was 24 hour systolic blood pressure, with retinal arteriolar diameters, the ankle/arm index and 24 hour systolic blood pressure, and with venular diameters, ankle/arm index and IMT.

Conclusions: The correlation between the arteriole/venule ratio and retinal vessel diameters with arterial stiffness markers was poor. 24-hour blood pressure, ankle/arm index and IMT are the only parameters that remain as predictors of the retinal vessels diameters.

Citation: Recio-Rodriguez J.I., Gomez-Marcos M.A., Gonzalez-Elena L.J., Parra-Sanchez J., Agudo-Conde C., Patino-Alonso M.C., Pérez-Arechaederra D., Delgado-Benito P., Prieto-Mateos J., Garcia-Ortiz L. RELATIONSHIP BETWEEN RETINAL VESSEL DIAMETERS AND ARTERIAL STIFFNESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS, *Journal of Hypertension*, Vol 29, e-Supplement A, June 2011, e480

Date: Monday, June 20, 2011

Session Info: POSTER SESSION 35: LARGE ARTERIES

[Close Window](#)

pueden utilizarse indistintamente para estimar el CCA-IMT en sujetos con diabetes tipo 2 y no diabéticos.

296. RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y EL DAÑO ORGÁNICO SUBCLÍNICO EN PACIENTES HIPERTENSOS

A. García García, M.A. Gómez Marcos, L. García Ortiz, M.C. Patino Alonso, J.I. Recio Rodríguez, C. Agudo Conde, L. Gómez Sánchez, M. Gómez Sánchez, J. Parra Sánchez y L.J. González Elena

Unidad de Investigación, CS La Alamedilla, Salamanca.

Propósito del estudio: Evaluar la relación entre la frecuencia cardíaca y su variabilidad con la presencia de lesiones de órgano diana vascular, cardíaca y renal.

Métodos: Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron 448 sujetos hipertensos por muestreo consecutivo (edad media $58,65 \pm 12,88$ años, 61,2% hombres). Medidas: frecuencia cardíaca y su variabilidad en la clínica y con monitorización ambulatoria de 24 horas. La lesión renal se valoró mediante la tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) y la proteinuria con el índice albúmina/creatinina, la lesión vascular con el grosor íntima-media carotídeo y el índice tobillo/brazo y lesión cardíaca con el producto de duración voltaje de Cornell y el índice de masa ventricular izquierdo.

Resultados: las frecuencias cardíacas medias en la clínica, 24 horas, actividad y descanso fueron 74 ± 12 ; 70 ± 9 ; 74 ± 10 y 62 ± 9 lpm respectivamente. Presentaron lesión renal el 16,1%, cardíaca el 20,1% y vascular el 24,1%. Presentaron correlación positiva de la frecuencia cardíaca clínica y ambulatoria y su desviación estándar con el filtrado glomerular y negativa con el grosor íntima-media carotídeo. Con el índice albúmina creatinina solo se encuentra correlación positiva con la frecuencia cardíaca en reposo y con el PDV de Cornell positiva con la clínica y negativa con la desviación estándar en actividad y 24 horas. En la ecuación de regresión múltiple se mantiene la frecuencia cardíaca o su variabilidad cuando las variables dependientes son el grosor íntima-media carotídeo, el índice albúmina/creatinina y PDV de Cornell.

Conclusiones: La frecuencia cardíaca elevada y su variabilidad se asociaron a un menor grosor íntima media de carótida y una mayor tasa de filtrado glomerular.

297. GROSOR DE ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN DIABÉTICOS E HIPERTENSOS FRENTE A CONTROLES SEGÚN EDAD

E. Rodríguez Sánchez, M.A. Gómez Marcos, J.I. Recio Rodríguez, M.C. Patino Alonso, L. Gómez Sánchez, M. Gómez Sánchez, C. Rodríguez Martín, J. Prieto Matos, C. Martínez Salgado y L. García Ortiz

Unidad de Investigación, CS de la Alamedilla, Salamanca.

Propósito del estudio: Comparar los valores medios promedio del GIMc, y la frecuencia de lesión carotídea en diabéticos e hipertensos versus controles, y analizar la relación entre la evolución de estos parámetros con la edad en cada grupo de sujetos.

Métodos: Estudio descriptivo trasversal. Se incluyeron sujetos que tenían entre 25 y 80 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa. La muestra quedó compuesta por 562 sujetos, de los que 352 eran hipertensos, 121 diabéticos y 89 controles, es decir, no presentaban ni hipertensión ni diabetes mellitus tipo 2. La ecografía de carótida para valorar GIMc fue realizada por dos investigadores entrenados, previa evaluación de la concordancia interobservador antes del inicio del estudio utilizando un Ecógrafo Sonosite Micromax, con un transductor lineal de alta resolución multifrecuencia 5-10 Mhz, utilizando el software Sonocal que reali-

za mediciones automáticas del GIMc. Se midió la carótida común en una sección longitudinal de 10 mm a 1 cm de la bifurcación, midiendo el GIMc en la pared proximal y en la pared distal en proyecciones lateral, anterior y posterior. Se consideró lesión vascular cuando el GIMc medio promedio fue superior a 0,90 mm o se detectaron placas de arterioesclerosis cuando el GIMc fue $\geq 1,5$ mm.

Resultados: Los diabéticos presentan mayor edad, mayor GIMc y lesión vascular en carótida. Los hipertensos presentan valores intermedios, tanto en edad como GIMc y lesión vascular en carótida. La diferencia del GIMc medio promedio fue 0,10 mm (IC95%: 0,058 a 0,132) entre diabéticos y controles y 0,05 mm (IC95%: 0,020 a 0,084) entre hipertensos y controles. Al analizarlo por grupos de edad la diferencia entre diabéticos e hipertensos con los controles fue: en menores de 52 años 0,045 mm (IC95%:-0,008 a 0,098) y 0,032 mm (IC95%:-0,003 a 0,066); entre 52-62 años 0,065 (IC95%: 0,005 a 0,125) y 0,041 mm (IC95%:-0,009 a 0,091) y en mayores de 62 años 0,030 mm (IC95%:-0,037 a 0,098) y 0,023 mm (IC95%:-0,041 a 0,088). La diferencia del GIMc entre diabéticos y controles e hipertensos y controles ajustado por edad fue 0,040 mm y 0,026 mm respectivamente. En el grupo de menores de 52 años fue 0,045 y 0,032 mm, entre 52-62 años 0,063 y 0,041 mm y en mayores de 62 años 0,030 y 0,023 mm. El incremento anual fue en diabéticos y controles 0,005 mm y en hipertensos 0,006 mm. Esto equivale a un envejecimiento vascular de 8 años en diabéticos y 4,5 años en hipertensos. Presentaron lesión en carótida: 23% de diabéticos, 12% de hipertensos y 3,4% de controles.

Conclusiones: El GIMc es mayor en diabéticos, pero el incremento anual del grosor es superior en hipertensos.

298. LESIÓN DE ÓRGANO DIANA EN DIABÉTICOS E HIPERTENSOS FRENTE A CONTROLES

J.I. Recio Rodríguez, J. Parra Rodríguez, L. García Ortiz, M.A. Gómez Marcos, C. Agudo Conde, A. de Cabo Laso, B. Sánchez Salgado, C. Castaño Sánchez, P. Delgado Benito y A. Martínez Royo

Unidad de Investigación, CS de la Alamedilla, Salamanca.

Propósito del estudio: Comparar el porcentaje de pacientes hipertensos y diabéticos versus controles, que presentan lesión orgánica subclínica.

Métodos: Estudio descriptivo trasversal. Se incluyeron sujetos que tenían entre 25 y 80 años. La muestra quedó compuesta por 402 sujetos, de los que 202 eran hipertensos, 102 diabéticos y 94 controles, es decir, no presentaban ni hipertensión ni diabetes mellitus tipo 2. Para la valoración de la existencia o no de lesión orgánica subclínica, se siguieron los criterios de la guía ESH-ESC 2007. La lesión vascular se valoró con: el grosor íntima-media carotídeo utilizando un ecógrafo Sonosite Micromax, con un transductor lineal de alta resolución y el software Sonocal que realiza mediciones automáticas y la evaluación de la arteriopatía periférica subclínica mediante el índice tobillo-brazo, con un doppler portátil Doppler Dopplex system Minidop. La lesión renal se valoró mediante la tasa de filtrado glomerular (MDRD) y la proteinuria con el albúmina/creatinin index. La lesión cardíaca con el Cornell voltage-duration product. La VOP se midió con el Sphigmo cor System.

Resultados: La edad media fue en diabéticos 61,20; en hipertensos 59,10 y en controles 59,10 ($p > 0,005$). Un 60% eran hombres sin diferencias entre sexos entre los grupos. El valor medio del GIM y el porcentaje que presentaban LOD en el estudio fue 0,750 (16,2%); en diabéticos: 0,800 (25,5%); en hipertensos 0,750 (15,8%) y en controles: 0,690 (6,4%) ($p < 0,005$). El ITB presentó valores de 1,080 (11,7%) sin diferencias entre grupos ($p > 0,005$). La VOP fue 9,172 (7,2%); en diabéticos: 10,422 (14,2%); en hipertensos 8,743 (6,4%) y en controles: 7,701 (1,1%) ($p < 0,005$). El PDV de cornel fue 1.589,06 (11,9%); en diabéticos: 1.677,55 (14,2%); en hipertensos

PÓSTER Nº: 290

UNA NUEVA HERRAMIENTA SEMIAUTOMÁTICA PARA EVALUAR EL CALIBRE DE LOS VASOS DE LA RETINA. FIABILIDAD Y VALIDEZ DE LAS MEDIDAS Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR

L. GARCIA ORTIZ (1), M.A. GÓMEZ MARCOS (1), J.I. RECIO RODRIGUEZ (1), M.C. PATINO ALONSO (2), C. AGUDO CONDE (1), J. PARRA SANCHEZ (1), A. GARCIA GARCIA (1), C. MARTÍN HERNANDEZ (1), L. GOMEZ SANCHEZ (1), M. GOMEZ SANCHEZ (1).

(1) UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA ALAMEDILLA. SALAMANCA.
(2) UNIVERSIDAD DE SALAMANCA. SALAMANCA.

ÁREA TEMÁTICA: ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

PALABRAS CLAVE: INDICE ARTERIO/VENOSO, RETINA, HIPERTENSIÓN

RESUMEN:

PROPOSITO DEL ESTUDIO: Analizar la fiabilidad y validez de una herramienta semiautomática para la valoración del calibre de los vasos de la retina y describir la relación de los resultados obtenidos con el riesgo cardiovascular y marcadores de lesión de órganos diana.

METODOS USADOS: Se seleccionaron 210 pacientes con retinografía, edad 34–75 años. Se realizaron fotografías de la retina digitalizadas, se evaluó la arcada temporal superior e inferior y se midieron en un área de 0,5 a 1 cm de diámetro del disco de la papila óptica con software semiautomáticos ((AV Index calculator)) y se estima el índice arteriola / vénula (AVIx). La lesión vascular fue valorada con grosor de la íntima media de carótida y la velocidad de la onda de pulso, la lesión cardíaca fue evaluada con PDV de Cornell y la renal con la tasa de filtrado glomerular y con el índice albumina creatinina.

RESULTADOS: El coeficiente de correlación intraclase inter-observador osciló entre 0.96 (CI95%:0.94 a 0.970) y 0.99 (CI95%:0.98 a 0.99) e intra-observador, entre 0.97 (CI95% 0.94 a 0.98) y 0.99 (CI95% 0.99 a 0.99). En Almant-Bland plot el límite de acuerdo inter-observadores en el AVIx derecho fue -0.009(0.066 a -0.086) e izquierdo -0.001(0,083 a -0.085) e intra-observador general del AVIx fue -0.005(-0.057 a -0.047). El riesgo cardiovascular y el índice albumina creatinina fueron mayores en el primer tercil del AVIx (22.37%) (p=0.017) y (16.66 mg/gr)(p=0.004) respecto a los otros dos. En la regresión múltiple, el AVIx y el grosor de la vena, pero no el de la arteria, se comportan como predictores del riesgo cardiovascular y de microalbuminuria.

CONCLUSIÓN: Esta herramienta muestra una elevada fiabilidad intra e inter-observador y los resultados del análisis de validez son concordantes con los hallazgos de los grandes estudios desarrollados en la estimación del riesgo cardiovascular y evaluación de lesión de órganos diana.