CARACTERÍSTICAS DE LA MICROVASCULARIZACIÓN RETINIANA Y MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Investigador Principal

Eduardo Javier Viteri Solórzano. MD.

Director de Tesis

Alejandro Tello Hernández. MD. Esp. PhD.

Asesor Metodológico

Paul Anthony Camacho MD

Versión: 1.0. mayo 28 /2020

Autor de correspondencia

Dr. Alejandro Tello Hernández

Correo electrónico: alejandrotello@gmail.com

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CATEGORÍA

Categoría del Protocolo	**Académica y científica**	X	Innovación y desarrollo tecnológico		Desarrollo Institucional	

Tabla de Contenidos

1. 6

1.1 6

1.2 6

2. 7

2.1 General *4*

2.2. Específicos *4*

3. 8

4. 10

5. 13

5.1. Diseño *9*

5.2. Universo *10*

5.3. Población elegible *10*

5.4. Tamaño de muestra *10*

5.5. Criterios de selección *10*

5.6 Variables *10*

5.7 Descripción de los procedimientos *11*

5.8 Plan de análisis estadístico *12*

6.1 Impactos para la comunidad académica *12*

6.2 Impactos para la comunidad científica *12*

6.3 Impactos sobre el medio ambiente y la sociedad *13*

7.1. Consideraciones éticas *13*

ABS TRACT

Cardiovascular disease is one of the main causes of morbidity and mortality globally and in Colombia. Currently there are various methods to identify cardiovascular risk at the individual level that allow guiding public policies and clinical decisions. However the methods are not perfect and you can benefit from additional information to improve your predictions. New technologies in image analysis of ophthalmological examinations currently available such as optical coherence tomography (OCT) allow a quantitative analysis of retinal microvascularization. Due to various reports in the literature that associate changes in the retinal vascular plexuses with the presence or outcomes of cardiovascular disease, a study is proposed to analyze whether the objective and quantifiable data offered by OCT with angiography are associated with other individual markers or global risk scores cardiovascular disease already established and currently being studied in cohorts within the institution. This observational analysis carried out for the first time in our setting seeks to explore the existence of possible retinal biomarkers that provide additional information on cardiovascular risk and / or allow an early referral to specialized services.

The World Health Organization (WHO) indicates that cardiovascular disease represents 31% of all causes of death globally. In Colombia, it stands out as the main cause of death and is an important contributor to premature mortality (30-70 years), as in other low- and lower-middle-income countries. In most patients, pathophysiological processes are present long before the disease and the development of simple tests that identify them are useful to define high-risk populations in primary or secondary care. (1)

Retinal microvascularization, easily accessible with non-invasive methods, seems to share similar physiological and anatomical characteristics with cerebral and coronary microvascularization (2). The abnormalities of these retinal plexuses could therefore reflect those observed in other vascular beds that are currently recognized as key sites in the pathophysiology of cardiovascular diseases.

Optical coherence tomography angiography (OCT-A) allows objective quantification of retinal microvascularization through computerized image analysis. This new diagnostic method is an extension

of the capabilities of the software in a widely diffused equipment in current ophthalmology practice. Its use allows estimating the vascular density of retinal capillary beds in an objective and numerical way, which facilitates establishing correlations with ocular or systemic pathologies.

Establishing associations between characteristics of the retinal microvasculature obtained by a non-invasive examination and known cardiovascular risk factors for our population may allow ophthalmologists to identify patients at higher risk that merit preventive actions.

1. RESUMEN EJECUTIVO

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel global y en Colombia. Actualmente existen diversos métodos para identificar el riesgo cardiovascular a nivel individual que permiten guiar políticas públicas y decisiones clínicas. Sin embargo los métodos no son perfectos y pueden beneficiarse de información adicional para mejorar sus predicciones. Nuevas tecnologías en análisis de imagen de exámenes oftalmológicos actualmente disponibles como la tomografía por coherencia óptica (OCT) permiten un análisis cuantitativo de la microvascularización retiniana. Debido diversos reportes en la literatura que asocian cambios en los plexos vasculares retinianos con presencia o desenlaces de enfermedad cardiovascular se plantea un estudio para analizar si los datos objetivos y cuantificables que ofrece el OCT con angiografía se asocian con otros marcadores individuales o puntuaciones globales de riesgo cardiovascular ya establecidos y que se estudian actualmente en cohortes dentro de la institución. Este análisis observacional realizado por primera vez en nuestro medio busca explorar la existencia de posibles biomarcadores retinianos que brinden información adicional sobre el riesgo cardiovascular y/o permitan una referencia temprana a servicios especializados.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

2.1 Pregunta de Investigación

¿Cuál es la asociación entre los resultados de densidad vascular perifoveal obtenidos por OCT-A y marcadores de riesgo cardiovascular, como medidas antropométricas o puntuaciones globales de riesgo, en una población de adultos atendidos en consulta externa oftalmológica en un centro urbano de Santander, Colombia?

2.2 Planteamiento del problema y justificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que la enfermedad cardiovascular representa el 31% de todas las causas de muerte a nivel global. En Colombia destaca como la principal causa de muerte y es un contribuyente importante a la mortalidad prematura (30-70 años) al igual que en otros países de ingresos bajos y medianos bajos. En la mayoría de los pacientes los procesos fisiopatológicos están presentes mucho antes que la enfermedad y el desarrollo de exámenes sencillos que los identifican son útiles para definir poblaciones de alto riesgo en atención primaria o secundaria. (1)

La microvascularización retiniana, fácilmente accesible con métodos no invasivos, parece compartir similares características fisiológicas y anatómicas con la microvascularización cerebral y coronaria (2). Las anormalidades de estos plexos retinianos podrían por tanto reflejar aquellas observadas en otros lechos vasculares que actualmente son reconocidos como sitios clave en la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares.

Desde la clasificación fundoscópica de Keith-Wegener -Barker de retinopatía hipertensiva a principios del siglo XX se ha tratado de buscar un vínculo entre alteraciones microvasculares de la retina con distintas enfermedades cardiovasculares (3). Distintos estudios poblacionales correlacionan cambios microvasculares de la retina con hipertensión, ateroesclerosis, ictus y mortalidad con resultados variables (4). La ausencia de métodos de examen reproducibles entre otras limitaciones metodológicas dificulta su interpretación.

La angiotomografía por coherencia óptica (OCT-A por sus siglas en inglés) permite la cuantificación objetiva de la microvascularización retiniana a través del análisis computarizado de imágenes. Este nuevo método diagnóstico es una extensión de las capacidades del software en un equipo ampliamente difundido en la práctica de oftalmología actual. Su uso permite estimar la densidad vascular de los lechos capilares retinianos de una forma objetiva y numérica lo que facilita establecer correlaciones con patologías oculares o sistémicas.

Establecer asociaciones entre características de la microvasculatura retiniana obtenidos por un examen no invasivo y factores de riesgo cardiovascular conocidos para nuestra población puede permitir a los oftalmólogos identificar pacientes en mayor riesgo que ameriten acciones de prevención.

3. OBJETIVOS

3.1 General

Describir la relación entre marcadores de riesgo cardiovascular y la microvascularización retiniana determinada por OCT-Angiografía en pacientes atendidos en el Centro Oftalmológico de Tecnología Avanzada (COTA).

3.2. Específicos

- Analizar la asociación entre la densidad vascular retiniana perifoveal y las medidas antropométricas del programa “Conoce Tu Riesgo Peso Saludable”.
- Establecer un perfil demográfico, patológico sistémico y ocular de los pacientes remitidos para exámenes de OCT-A.
- Definir la relación de las puntuaciones globales de riesgo cardiovascular con la densidad vascular retiniana perifoveal.

4. MARCO TEÓRICO

La retina tiene el requerimiento metabólico tisular más alto en el cuerpo humano (5). Estudios con microelectrodos y visualización inmunohistoquímica de actividad enzimática localizan el sitio de más alta demanda metabólica a los segmentos externos de los fotorreceptores. (6,7) Los requisitos en aparente conflicto de una alta demanda de flujo sanguíneo y de mínima interferencia óptica hacia los fotorreceptores fue resuelta por la evolución de dos sistemas independientes de irrigación: el retinal y el uveal o coroideo.

La arteria central de la retina parte de la arteria oftálmica, que a su vez es una rama de la arteria carótida interna. Ingresa en el nervio óptico unos milímetros antes de perforar el globo ocular a través de la lámina cribosa. Una vez dentro se ramifica en cuatro arcadas vasculares que se extienden a cada cuadrante de la retina bifurcándose subsecuentemente en arteriolas secundarias y terminales que conforman lechos capilares a medida que se extienden hacia la periferia. El sistema venoso tiene una configuración similar con vénulas que drenan hacia la vena central de la retina y posteriormente al seno cavernoso.

Las ramas terminales de las vasos más pequeño: arteriolas precapilares y vénulas postcapilares se conectan a través de lechos capilares anastomóticos que se extienden a nivel histológicos en las capas internas de la retina y son responsables de proveer de nutrientes y oxígeno a los dos tercios internos de la retina. Esta red se organiza en dos complejos vasculares fácilmente discernibles: uno superficial que discurre entre las capa de fibras nerviosas y de células ganglionares y uno profundo entre las capas plexiforme externa y nuclear interna. Ambos se extienden por toda el área de la retina a excepción de una zona avascular foveal, un anillo de isquemia en la periferia extrema y un área libre de capilares adyacente a las arteriolas de mayor calibre (8).

La ultraestructura de los capilares retinianos contiene unos rasgos específicos. La capa interna está compuesta de una unidad continua de células endoteliales y pericitos intramurales. Ambos tipos celulares están en comunicación directa a través de complejos de unión en gap o hendidura y comparten una membrana basal común. A diferencia de la circulación coroidea, los capilares retinianos tienen una alta densidad de cobertura por pericitos y las células endoteliales tienen

uniones estrechas entre ellas creando un lumen no fenestrado que define la barrera hematorretiniana interna. Adicionalmente la retina humana carece de esfínteres precapilares por lo que sus lechos son continuamente perfundidos y dependen de mecanismos de autorregulación ya que no cuentan con inervación autonómica (9). Los plexos superficiales están envainados por astrocitos y células de Müller mientras que los profundos exclusivamente por las segundas. (10)

La retina y sus componentes vasculares han sido objeto de estudio cualitativo desde la advenimiento del oftalmoscopio en 1851 por Von Helmholtz. (11) En la segunda mitad del siglo XX las cámaras fotográficas de retina y el uso de fluoresceína sódica como contraste intravenoso permiten un estudio detallado de patologías oculares y manifestaciones de enfermedades sistémicas en este lecho vascular. Sin embargo la visualización de estructuras profundas en detalle similar al de cortes histológicos solo fue posible con la llegada de la tomografía por coherencia óptica (12). Utilizando principios de interferometría láser es capaz de obtener imágenes de alta resolución de las capas de la retina, el nervio óptico y la coroides de forma no invasiva. Durante las dos primeras décadas del siglo XXI, las constantes mejoras en software y hardware han permitido que los equipos comercialmente disponibles alcancen resoluciones axiales entre 1-10 micras en cuestión de segundos. (13)

En el 2017, Campbell y colaboradores utilizaron OCT-A para caracterizar, *in vivo* y con mayor detalle de profundidad, los sistemas vasculares descritos previamente por estudios histológicos en primates (11). Dentro del complejo vascular superficial (CVS) se distingue un plexo radial peripapilar (PRPP) con vasos que discurren en un trayecto recto y paralelo a los axones de la capa de fibras nerviosas en el polo posterior. En la capa de células ganglionares y la plexiforme interna se observa un pico de mayor densidad vascular que corresponde al otro componente del CVS: el plexo vascular superficial (PVS). El PVS es una red de vasos grandes y pequeños conectados directamente con las arterias y venas retinianas que proveen a los demás plexos profundos a través de segmentos precapilares verticales que descienden a las capas más externas. Está organizado de forma centrípeta con mayor densidad alrededor de la fóvea. El complejo vascular profundo (CVP) puede diferenciarse en el polo posterior en un plexo vascular intermedio (PVI) por encima de la capa nuclear interna y el plexo vascular profundo (PVP) por debajo de la misma. Ambos tienen una configuración lobular y se extienden de forma uniforme y laminar dentro de sus planos

sin demostrar una dirección preferencial. Representan la circulación terminal de los vasos provenientes del SVP y suplen metabólicamente las necesidades de la células horizontales y bipolares de la retina. (12)

5. ESTADO DEL ARTE

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa principal de muerte y discapacidad, tanto global como regionalmente en América Latina y el Caribe. (16) Esta tendencia puede revertirse a través de políticas públicas en salud con distintos enfoques. Por un lado aquellas basadas en la población como unidad (i.e. impuestos calóricos) y por otro las basadas en riesgo que buscan subdividir a la población en categorías (i.e. alto o bajo riesgo) y así enfocar recursos de manera costo efectiva. Sin embargo éste último enfoque requiere herramientas con capacidad de discriminación para identificar los distintos grupos de riesgos y predecir la incidencia de eventos cardiovasculares con suficiencia. (17)

Existen distintos formas de estimar el riesgo cardiovascular basados en factores antropométricos, clínicos u otras variables no tradicionales. La United States Preventive Services Task Force (USPSTF) y otras sociedades internacionales (18-20) han hecho énfasis en la necesidad de usar herramientas o modelos matemáticos que calculan el riesgo absoluto como requisito para guiar decisiones clínicas. De esta forma se busca disminuir la carga terapéutica en sujetos de bajo riesgo y enfocar los esfuerzos e intervenciones complejas en aquellos de alto riesgo.

Una de las herramientas de este tipo más conocidas es la escala de Framingham diseñada para calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular dentro de un tiempo específico, usualmente 10 o 30 años. (21) Por enfermedad cardiovascular se entiende un outcome compuesto por enfermedad coronaria, ictus cerebrovascular, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardiaca. Esta escala fue desarrollada basada en una cohorte norteamericana en el estudio de “Framingham Heart Study” que inició en 1948. (22)

Existe evidencia que esta y otras escalas cambian su capacidad pronóstica cuando son aplicadas en poblaciones distintas para las que fueron desarrolladas; muchas veces subestimando el riesgo de poblaciones por ejemplo de distinto nivel socioeconómico. (23) Una revisión sistemática por

Cortes-Bergoderi y cols. en 2014 encontró que la validez de ésta y otras herramientas similares tienen desempeño modesto en poblaciones de América Latina y de hispanos viviendo en Estados Unidos. (24) En otro trabajo similar, Carrillo-Larco y cols. en el 2019 muestran que a pesar de una búsqueda exhaustiva de la literatura no encuentran evidencia de modelos pronósticos de riesgo cardiovascular generados a partir de una población Latinoamericana o del Caribe aunque sí existen reportados validaciones y adaptaciones de modelos existentes. (25)

En Colombia, luego de estudios por Muñoz y cols. el Ministerio de Salud emitió una Guía de Práctica Clínica para la evaluación de riesgo cardiovascular que incluye una versión ajustada de la escala de Framingham donde se el resultado final se debe multiplicar por un factor de corrección. (26) Posteriormente llama la atención que el mismo autor en una nueva publicación reporta una pobre concordancia entre los valores de riesgo reportados por distintas escalas o modelos de riesgo cardiovascular aplicados a una misma población colombiana. (27)

Esta variabilidad de resultados demuestra que existe espacio todavía para mejorar la capacidad de predicción de estos modelos y que, idealmente, deben realizarse a partir de poblaciones locales. Una de las opciones es encontrar otros factores o biomarcadores que puedan complementar la capacidad de discriminación de riesgo: principalmente en aquellos sujetos catalogados como “borderline”. La idea no es nueva pero la USPSTF, en su actualización más reciente de 2018 sobre la valoración de riesgo cardiovascular utilizando factores no tradicionales, no encuentra evidencia para incorporarlos en las escalas ya conocidas (29)

Uno de estos factores no tradicionales estudiados extensamente es la medida del daño endotelial representado clínicamente por la estructura vascular y distintos biomarcadores séricos. En la ausencia de un método sencillo, no invasivo y reproducible de valorar directamente las características de los lechos capilares, la literatura se enfoca en factores circulantes como colesterol, apoliproteinas y proteina C reactiva para integrar esta cualidad a las escalas pronósticas. (30,31)

El concepto de la cuantificación de ECV basada en la visualización de la microvascularización retiniana que nació con la clasificación de retinopatía hipertensiva ha ido evolucionando con el tiempo. Actualmente el uso de fotografías de fondo de ojo de alta resolución y el análisis asistido

por computadora de vasculometría en un estudio prospectivo ha demostrado que ciertas características como tortuosidad y espesor de vasos retinianos se correlacionan con factores de riesgo metabólico y ateroesclerótico. (32). Análisis similares han mostrado asociaciones con enfermedad cerebrovascular (33), hipertensión (34) y diabetes mellitus tipo 2 (35) entre otros.

Sin embargo este estudio requiere de software especializados y no se ha popularizado en la práctica oftalmológica diaria aunque es bastante promisorio debido a la posibilidad de integrarlo a algoritmos de inteligencia artificial. El uso diseminado de tecnologías como el OCT y su expansión en el OCT-A permiten una visualización directa y cuantificable de este lecho vascular in vivo. Tan solo en el centro oftalmológico más grande de Norteamérica y Europa, el Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust, ha experimentado un aumento de 14 veces su número de exámenes de OCT anuales llegando a más de 330,000 en el 2016. (36). El potencial uso de una evaluación ocular no invasiva para estimar el riesgo de ECV es una alternativa atractiva, en parte por la importancia que la mayoría de la población otorga a su salud visual. Al ser encuestados, la mayoría del público general ubica a la visión como su sentido más importante (37). En el Reino Unido contrasta la asistencia de 12.8% de la población general a consultas de estratificación de riesgo cardiovascular promovidas en campañas de salud entre el 2009-2013 en comparación con el 50% de asistencia a revisiones optométricas anuales en el 2016. (39)

Arnould y cols. publicaron en el 2019 que la densidad vascular macular medida por OCT-A se correlaciona de forma significativa con escalas de pronóstico cardiovascular al estudiar de forma transversal una muestra de pacientes antecedente reciente de infarto de miocardio.(40) Este dato, sumado a hallazgos previos de la posible utilidad preclínica del OCT-A en pacientes con diabetes (41,42), sugieren que la información cuantitativa de la microvascularización retiniana que ofrece esta nueva modalidad de examen ocular puede reflejar o complementar el perfil de riesgo cardiovascular estimado por herramientas tradicionales.

6. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

6.1. Diseño

Se realizará un estudio observacional, analitico, transversal de una base de datos de pacientes atendidos en el área de apoyo diagnostico oftalmológico.

6.2. Universo

Pacientes adultos atendidos de forma ambulatoria en el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis

6.3. Población elegible

Pacientes de consulta externa de oftalmología remitidos al Centro Oftalmológico de Tecnologia Avanzada (COTA) para registro de angio tomografía de coherencia óptica (OCT-A).

6.4. Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra serán todos los datos de los pacientes a los que se les realizó OCT-A en COTA entre enero y abril de 2019.

6.5. Criterios de selección

6.5.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años a los que se les realizó OCT-A por solicitud de su oftalmólogo tratante en COTA entre enero y abril de 2019.
- Pacientes que habían accedido al programa “Conoce Tu Riesgo Peso Saludable”.

6.5.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes con datos de OCT-A de pobre confiabilidad catalogados por un parámetro de “Image Quality” (IQ) menor a 40 y/o disrupción severa de arquitectura retiniana determinada por el investigador principal.
- Aquellos con datos incompletos o contradictorios de OCT-A y “Conoce Tu Riesgo Peso Saludable”.

6.6 Variables

Variable	Tipo	Unidad
Edad	Cuantitativa	Años
Peso	Cuantitativa	Kg
Talla	Cuantitativa	cm
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa	Adimensional
Perímetro de cadera	Cuantitativa	cm
Perímetro de cintura	Cuantitativa	cm
Relación cintura/cadera	Cuantitativa	Adimensional
Presión Arterial Sistólica (PAS)	Cuantitativa	mm/Hg
Presión Arterial Diastólica (PAD)	Cuantitativa	mm/Hg
Ejercicio por 30 minutos	Cualitativa	Dicotómica
Uso de medicamentos antihipertensivos	Cualitativa	Dicotómica
Niveles de glicemia elevados	Cualitativa	Dicotómica
Antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa	Dicotómica
Frecuencia de alimentación con verduras	Cualitativa	Ordinal
Antecedente de Evento Cerebrovascular (ECV)	Cualitativa	Dicotómica
Uso de productos derivados del tabaco	Cualitativa	Dicotómica
Consumo de cigarrillos	Cuantitativa	# cigarrillos en un día
Opacidad de medios	Cualitativa	Dicotómica
Diagnóstico oftalmológico	Cualitativa	Categórica
Lateralidad ocular	Cualitativa	Categórica
Densidad vascular por sector	Cuantitativa	Vasos/área
Densidad vascular promedio	Cuantitativa	Vasos/área
Distorsión arquitectura de retina	Cualitativa	Dicotómica
Calidad de imagen tomográfica	Cuantitativa	Adimensional

6.7 Descripción de los procedimientos

El investigador cuenta con el aval del Centro Oftalmológico Virgilio Galvis y Centro Oftalmológico de Tecnología Avanzada (COTA) para el uso del base de datos del servicio; sin embargo, se solicitará la aprobación por parte del comité de Investigaciones del Programa de Oftalmología de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, del comité técnico científico y por el comité de ética de investigación de la FOSCAL para realizar el procesamiento y análisis de la información.

Posterior a la aprobación, el investigador aplicará los criterios de selección a la base de datos, previo proceso de ocultamiento de datos personales, lo que garantizará el anonimato de la

información recolectada por el servicio. El investigador utilizará Excel® como herramienta para el procesamiento y depuración de los datos. Las variables serán codificadas de acuerdo a los requerimientos del estudio.

6.8 Plan de análisis estadístico

Se hará un análisis descriptivo en el software STATA VE 11.0. Las variables cualitativas serán resumidas en valores absolutos y porcentajes. Se evaluará la normalidad de las variables cuantitativas de forma gráfica, estimaciones estadísticas y con la prueba de Shapiro-Wilk. Se estimará las medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas según la distribución de frecuencias. Luego, se evaluará la relación de la densidad vascular retiniana con las medidas antropométricas y los puntajes de las escalas de riesgo cardiovascular mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson o Spearman según la distribución de frecuencias. Se hará una asociación de las rarefacción de la vasculatura retiniana con el grado de riesgo cardiovascular de los pacientes evaluados. El nivel de significancia será del 5%.

7. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

7.1 Impactos para la comunidad académica

- Aportar información a la literatura acerca del análisis morfológico de la microvascularización retiniana como biomarcador ocular en enfermedad cardiovascular.
- Incentivar el estudio y reporte de los resultados de densidad vascular por angiotomografía para la identificación de pacientes en riesgo cardiovascular por parte de la comunidad oftalmológica.

7.2 Impactos para la comunidad científica

- Considerar la densidad vascular retiniana como un parámetro fácilmente accesible para enfermedades sistémicas donde la disfunción endotelial vascular es un mecanismo de daño intermedio.

7.3 Impactos sobre el medio ambiente y la sociedad

Ampliar valor a un examen ocular ampliamente difundido como herramienta para estimar riesgo cardiovascular de una forma cuantificable, dinámica y no operador dependiente.

Generación de nuevo conocimiento y Desarrollo Tecnológico e innovación

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Efectos de la microvascularización retinal en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en población Colombiana	Trabajo exponiendo los resultados del estudio	Residentes, Especialistas en Oftalmología e internistas

Fortalecimiento de la comunidad científica

Objetivo	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Fomentar la investigación de problemas prevalentes en nuestro medio	Tesis de posgrado	Presentación de los resultados obtenidos	Residentes, Programa de posgrado
Conocer el riesgo que confiere la densidad macular en enfermedad cardiovascular.	Diseño de un algoritmo de detección en pacientes con alteraciones de la densidad macular	Instauración de protocolo institucional pacientes con alteraciones de la densidad macular	Programa de posgrado de Oftalmología UNAB, FOSCAL, Gremio

			oftalmológico nacional

Apropiación social del conocimiento

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Dar a conocer la existencia de unos parámetros de predicción de patología cardiovascular.	Participación de los resultados de este estudio a profesionales de la salud y pacientes	Presentación como trabajo libre o poster en congresos de oftalmología.	Población general, médicos, oftalmólogos

8. DISPOSICIONES VIGENTES

8.1. Consideraciones éticas

Este proyecto de investigación se basa en la normatividad ética contemplada en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, teniendo en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, descritos en los numerales 9, 22, 23 y 24 ; además se adapta a las normas establecidas por el Ministerio de Salud de Colombia en la resolución 008430 del 4 de octubre de 1993, articulo 11 según la cual, este proyecto se considera una investigación sin riesgo, al tratarse de un estudio de carácter documental.

El protocolo de la investigación se presentará ante el Comité de Ética en Investigación de la FOSCAL para su aprobación. Así mismo se solicitará formalmente permiso a la administración del FOSCAL con el fin de tener acceso a la base de datos de los pacientes de cirugía de catarata. Se tendrán en cuenta y se aplicarán los cuatro principios de la Bioética:

- Principio de Autonomía: Este principio consiste en que cada persona es auto determinante para optar por las propias escogencias en función de las razones del mismo, de tal manera que cuando hace uso de la autonomía, conducirá su vida en concordancia con sus intereses, deseos y creencias. Este principio debe entenderse como una norma, por tanto, los pacientes si en algún momento quisieran que su historia clínica no haga parte del estudio, pueden manifestarlo. En este caso, el estudio no estará en contacto con el potencial participante; sin embargo, los procesos de atención fueron realizados con la aceptación del paciente.
- Principio de Beneficencia: hace referencia a la obligación de prevenir o aliviar el daño, actuar en función del mayor beneficio posible para el paciente. Con el presente estudio se busca encontrar la beneficencia de la humanidad, puesto que busca identificar qué tipo de lente intraocular es el más apropiado para cada paciente. Además, el estudio no modificará ninguna conducta pasada, lo que no pondrá en riesgo al potencial participante.
- Principio de No Maleficencia: contempla preceptos morales que incluyen: no matar, no inducir sufrimiento, no causar dolor, no privar de placer, ni discapacidades evitables. Este estudio al ser retrospectivo no realizará ningún tipo de intervención.
- Principio de Justicia: se trata de dar a cada quien lo que necesita, distribuyendo de manera adecuada los recursos. En este estudio se tomarán los datos de la historia clínica de la misma manera y por el mismo investigador a todos los pacientes incluidos.

Con el fin de dar cumplimiento a los lineamientos legales sobre el manejo de datos se basará en el marco legal existente:

- Ley 1581 de 2012, reglamentada parcialmente por el Decreto 1377 de 2013.

Se mantendrá la confidencialidad de los pacientes, mediante el manejo anónimo de los datos, para el ingreso a la base de datos del estudio. De esta manera se obtendrán los datos de las variables sin necesidad de dar a conocer los nombres de los pacientes ni la identificación.

9. Cronograma de Actividades

Actividad	Meses	Meses	Meses	Responsable

	1	2	3	
Recolección de datos	X			Investigador principal y co-investigador
Análisis de datos		X		
Redacción y sometimiento			X	

10. BIBLIOGRAFIA

1. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Goto, S. Katsuki, H. Ikui, K. Kimoto, T. Mimatsu. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and non cerebrovascular diseases. Stroke, 6 (1975), pp. 263-269
3. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. Am J Med Sci 1974;268:336—45.
4. Wong T. Retinal Microvascular abnormalities and their Relationship with Hypertension. Cardiovascular Disease and Mortality. Survey Ophtalmol 2001;46:56—80.
5. Saari, JC. Metabolism and photochemistry in the retina. In: Moses, RA.; Hart, WM., editors. Adler's Physiology of the Eye Clinical Application. Mosby; St Louis: 1987. p. 356-373.
6. Alder VA, Ben-Nun J, Cringle SJ. PO2 profiles and oxygen consumption in cat retina with an occluded retinal circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990; 31:1029–1034. [PubMed: 2354908
7. Buttery RG, Hinrichsen CF, Weller WL, Haight JR. How thick should a retina be? A comparative study of mammalian species with and without intraretinal vasculature. Vis Res. 1991; 31:169–18. [PubMed: 2017880]
8. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41:1217–1228.

9. Chan-Ling, T. Blood–Brain Barriers. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; KgaA: 2006. The blood retinal interface: similarities and contrasts with the blood-brain interface; p. 701-724.
10. Hollander H, Makarov F, Dreher Z, Van Driel D, Chan-Ling T, Stone J. Structure of the macroglia of the retina: the sharing and division of labour between astrocytes and Muller cells. J Comp Neurol. 1991; 313:587–603.
11. Keeler CR. The Ophthalmoscope in the Lifetime of Hermann von Helmholtz. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(2):194–201. doi:10.1001/archopht.120.2.194
12. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991;254:1178–1181
13. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. Prog Retin Eye Res. 2008;27:45–88
14. Campbell, J. P. et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection- Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. Sci. Rep. 7, 42201.
15. Tan, P. E. Z. et al. Quantitative Confocal Imaging of the Retinal Microvasculature in the Human Retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 53, 5728–9 (2012).
16. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980e2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.Lancet 2017;390:1151–210.
17. K.N. Karmali et al. "Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:Cd006887.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37:2315–81.
19. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889–934.

20. World Health Organization. WHO Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
21. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB (May 1998). "Prediction of coronary heart disease using risk factor categories". Circulation. 97 (18): 1837–47
22. Mahmood, Levy; Vasan, Wang (2013). "The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective" Lancet. 383 (9921): 999–1008
23. P Brindle, A McConnachie, M Upton, et al "The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study
24. Cortes-Bergoderi M, Thomas RJ, Albuquerque FN, Batsis JA, Burdiat G, Perez-Terzic C, et al. Validity of cardiovascular risk prediction models in Latin America and among Hispanics in the United States of America: a systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2012;32(2):131–9.
25. Rodrigo M. Carrillo-Larco et al. Cardiovascular Disease Prognostic Models in Latin America and the Caribbean A Systematic Review GLOBAL HEART, VOL. 14, NO. 1, 2019 81 March 2019: 81-93
26. Muñoz OM, García AA, Fernández-Ávila D, Higuera A, Ruiz AJ, Ascher P. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: evaluación del riesgo cardiovascular. Rev Colomb Cardiol. 2015;22:263
27. Muñoz OM et al. Concordancia entre los modelos de SCORE y Framingham y las ecuaciones AHA/ACC como evaluadores de riesgo cardiovascular. Rev Colomb Cardiol. 2017;24(2):110---116
28. Bazo-alvarez JC, Quispe R, Peralta F, Poterico JA, Valle GA, Burroughs M, et al. Agreement between cardiovascular disease risk scores in resource-limited settings: evidence from 5 peruvian sites. Crit Pathways Cardiol. 2015;14:74---80.
29. US Preventive Services Task Force, et al. "Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement." JAMA, vol. 320, no. 3, July 2018, p. 272, doi:10.1001/jama.2018.8359.
30. Barry E, Roberts S, Oke J, et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. BMJ. 2017;356:i6538.

31. Collins, Gary S; Altman, Douglas G (21 June 2012). "Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2". BMJ. 344: e4181
32. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: population-based case-control study. Ophthalmology.

    2003;110(5):933e940

33. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Am J Epidemiol. 2009;170(11):1323e1332.
34. Chew SK, Xie J, Wang JJ. Retinal arteriolar diameter and the prevalence and incidence of hypertension: a systematic review and meta-analysis of their association. Curr Hypertens Rep. 2012;14(2):144e151.
35. Sabanayagam C, Lye WK, Klein R, et al. Retinal microvascular calibre and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis. Diabetologia. 2015;58(11):2476e2485.
36. Pontikos NWS, Faes L,Kortuem K, FaslerK, Balaskas K, Keane PA. Comment on: Trends in retina specialist imaging utilization from 2012 to 2016 in the United States Medicare fee-for-service population. Am J Ophthalmol. In press.
37. Enoch J, McDonald L, Jones L, Jones PR, Crabb DP. Evaluating whether sight is the most valued sense [published online October 3, 2019]. JAMA Ophthalmol.
38. Robson J, Dostal I, Sheikh A, et al. The NHS Health Check in England: an evaluation of the first 4 years. BMJ Open. 2016;6:e008840.
39. The State of the National Eye Health 2017: A Year in Review. RNIB (2018). Available at https://www.rnib.org.uk/sites/default/files/APDF%20The%20State%20of%20the%20Nation%20Eye%20Health %202017%20A%20Year%20in%20Review.pdf. Accessed January 5, 2020.
40. Arnould L, Guenancia C, Azemar A, et al. The EYE-MI pilot study: a prospective acute coronary syndrome cohort evaluated with retinal optical coherence tomography angiography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59:4299–4306. https:// doi.org/10.1167/iovs.18-24090

41. Carlo TE de, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. Retina. 2015;35:2364–2370.
42. Tang FY, Ng DS, Lam A, et al. Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. Sci Rep. 2017;7:2575.