

# El análisis computarizado cromático es un predictor precoz de riesgo cardiovascular asociado a hipercolesterolemia

Antonio Alcalá<sup>a</sup>, Miguel Morell<sup>a</sup> y Francisca Rius<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Bioquímica Clínica y Biología Molecular. <sup>b</sup>Departamento de Bioestadística Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

**Introducción y objetivos.** La detección precoz de la enfermedad cardiovascular es el mayor objetivo de la medicina contemporánea para la prevención de la enfermedad coronaria. El objetivo de este estudio fue buscar un número de cambios que pudieran ser detectados en las neuronas del área 19 de Brodman, por medio del análisis computarizado cromático (ACC), como consecuencia de una disfunción neurobiológica, que tradujera un fallo en la percepción del color y que ese fallo, cuantificado numéricamente, expresara la existencia de una hipercolesterolemia y, por ende, de riesgo cardiovascular.

**Pacientes y método.** Estudiamos a 208 pacientes (grupo 1) (153 varones y 55 mujeres) con valores de colesterol total por encima de 200 mg/dl. El grupo control (grupo 2) estaba formado por 208 sujetos (153 varones y 55 mujeres), pero con concentraciones de colesterol total por debajo de 200 mg/dl. Todos los pacientes fueron examinados mediante ACC, descartando antes cualquier enfermedad sistémica u oftalmológica.

**Resultados.** Todos los índices de la prueba fueron altamente significativos en ambos grupos. La relación directa entre la concentración de colesterol y el área 19 alcanzó una correlación canónica de 0,825, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 93%. Los resultados de la regresión múltiple con el colesterol total, como variable dependiente, y el más significativo parámetro de ACC, como variable independiente, fueron de  $R = 0,89$  ( $p < 0,001$ ), una variabilidad del test del 81%.

**Conclusiones.** El estudio determina una fuerte asociación entre la hipercolesterolemia y las áreas visuales de la corteza cerebral.

**Palabras clave:** Diagnóstico. Colesterol. Enfermedad coronaria.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1417-1425)

## Chromatic Computerized Analysis is an Early Predictor of Cardiovascular Risk Associated to Hypercholesterolemia

**Introduction and objectives.** Early detection of cardiovascular disease is a major goal of contemporary medicine in efforts to prevent coronary heart disease. The goal of this study was to look for a number of changes that could be detected in the neurons of the 19 Brodman area by means of chromatic computerized analysis (CCA) as a consequence of a neurobiological dysfunction, which induced a failure in the chromatic perception, which, in turn, expressed the existence of hypercholesterolemia through numeric qualification and therefore, a cardiovascular risk.

**Patients and method.** We studied 208 patients (Group 1) (153 men and 55 women) with pre-study plasma cholesterol levels in excess of 200 mg/dl. The control group (Group 2) also consisted of 208 subjects (153 men and 55 women) but with a cholesterol level below 200 mg/dl. They were performed by CCA, previously ruling out any systemic or ophthalmological pathology.

**Results.** All global indexes were highly correlated in both groups. The direct relation between cholesterol levels and 19 area, reached a canonical correlation of 0.825 with a sensitivity of 90% and specificity of 93%. The results of the multiple regression taking total cholesterol as a dependent variable and the most significant parameter of CCA, as an independent variable were  $R = 0.89$  ( $p < 0.001$ ), with a test variability of 81%.

**Conclusions.** This study determines a strong association between hypercholesterolemia and the visual areas of the cerebral cortex.

**Key words:** Diagnosis. Cholesterol. Coronary disease.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1417-1425)

Correspondencia: Dr. A. Alcalá Malavé.  
Liborio García, 8, 2º. 29005 Málaga.  
Correo electrónico: glia127@telefonos.es

Recibido el 15 de febrero de 2001.  
Aceptado para su publicación el 16 de julio de 2001.

## INTRODUCCIÓN

La identificación de factores de riesgo para evaluar los cambios degenerativos de la corteza cerebral que conducen a distintos tipos de demencia<sup>1,2</sup> o deterioros cognitivos<sup>3</sup> en modelo experimental ha constituido un importante avance en su prevención al intentar esta-

**ABREVIATURAS**

ACC: análisis computarizado cromático.  
db: decibelios.

blecer mecanismos de control sobre los mismos<sup>4</sup>. Uno de estos factores de riesgo ya identificados, que origina importantes cambios neurodegenerativos, es la hipercolesterolemia<sup>2</sup>. Otro de los factores de riesgo recientemente implicados es la isoforma Apo E4, cuyo papel en el sistema nervioso central es particularmente importante en relación con el sistema colinérgico, induciendo un fallo en la biología molecular de las neuronas del córtex cerebral<sup>5,6</sup>.

Estudios en pacientes sanos desde el punto de vista neurológico<sup>4</sup> han permitido correlacionar las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol con un aceleramiento de fenómenos atróficos corticosubcorticales a los que se sumaba un declive perfusional de dichas áreas.

El objetivo de este trabajo fue aislar uno de estos factores de riesgo, la hipercolesterolemia, en un grupo extenso de pacientes y tratar de encuadrar las posibles alteraciones en la biología celular del córtex cerebral en las áreas de asociación visuales *in vivo* (fig. 1). Tratamos de comprobar si esos cambios neurodegenerativos en el córtex, anunciados por otros autores<sup>2</sup> en modelo animal experimental, se correspondían en el ser humano con algún patrón de lesión funcional en las áreas 18 y 19. Adicionalmente, tratamos de determinar si este patrón permitía identificar el riesgo cardiovascular asociado al colesterol<sup>7</sup>, por la simple identificación de su existencia en las concentraciones plasmáticas no aceptables, para ser utilizado como predictor precoz de la enfermedad coronaria<sup>8</sup>.

Para este fin nos centramos en el análisis computarizado de la visión cromática (ACC)<sup>9</sup>, la más elevada función visual, sólo poseída por primates y humanos, buscando la mínima saturación percibida de estos 4 colores: amarillo, rojo, verde y azul por separado, en

cada uno de los sujetos explorados, tratando de visualizar un secuencia numérica de afección celular testada *in vivo*.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Estudiamos a 208 pacientes (grupo 1) con cifras inferiores a 200 mg/dl de colesterol total (153 varones y 55 mujeres, con un intervalo de edad entre 37 y 66 años), y a 208 pacientes como grupo control (grupo 2) con cifras mayores de 200 mg/dl de colesterol (153 varones y 55 mujeres, con un intervalo de edad entre 37 y 66 años). Ninguno de estos pacientes tenía evidencia clínica o analítica de ninguna enfermedad respiratoria, endocrina, hepática, renal o hematológica. Un total de 389 pacientes (93,51%) presentaba sobrepeso y 27 de ellos (6,49%) tenían un índice de masa corporal calificado como de obesidad. Los criterios de exclusión fueron: diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis hepática, angina de pecho o infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares (ACV), excesiva ingesta de alcohol, tratamiento farmacológico por hipolipemiantes, estrógenos, corticoides, fármacos inmunodepresores y tabaquismo. La presión arterial fue medida antes de iniciar el protocolo de estudio por esfigmomanometría por técnicas estándar, después de que cada paciente hubiera estado en sedestación durante 5 min. Cada medida de presión arterial fue la media aritmética de 3 medidas.

**Procedimientos**

Los parámetros de bioquímica clínica fueron obtenidos de acuerdo con las recomendaciones de la European Atherosclerosis Society. Las muestras de sangre fueron obtenidas tras un período de ayuno de 12 h, después de una cena ligera. El colesterol total se midió usando el método enzimático CHOD-PAP (Boehringer Mannheim, Alemania)<sup>10</sup>. Los triglicéridos se midieron por métodos enzimáticos GPO-PAP (Boehringer

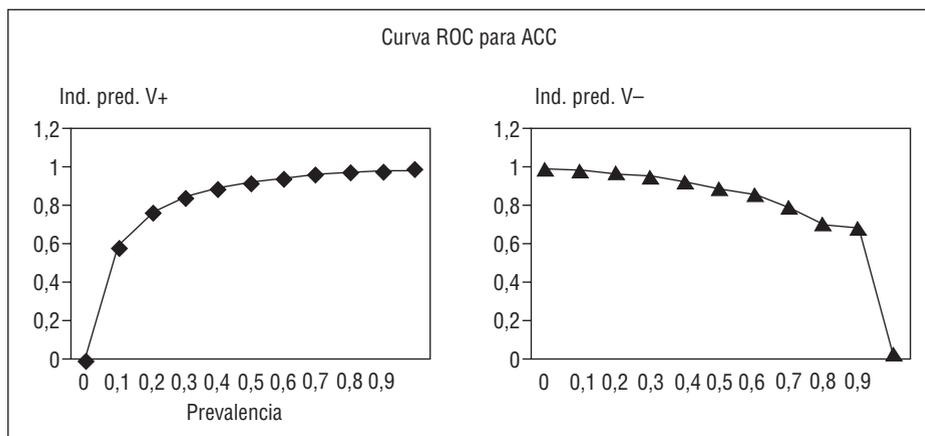


Fig. 1. Representación del porcentaje de acierto por curva ROC ante la prevalencia de hipercolesterolemia en una determinada población del 40 y del 50%. Dicho porcentaje de acierto se sitúa en el 89,9 y el 93,1%, respectivamente.

Mannheim, Alemania)<sup>11</sup>. El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) fue medido por métodos de precipitación de heparina cálcica (Boehringer Mannheim, Alemania)<sup>12</sup>. Las tomas de glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, GOT, GPT, GGT fueron obtenidas por procedimientos de rutina clínica y analizadas por un analizador automático (Hitachi 704, Boehringer Mannheim, Alemania).

### Protocolo de estudio oftalmológico

En primer lugar se realizó una exhaustiva inspección externa de sujetos que presentaran enfermedad palpebral tipo ptosis, cejas prominentes o apéndices nasales suficientemente grandes como para producir defectos de campo visual, superiores, inferiores, temporales o nasales. Posteriormente se exploró la vía pupilar<sup>13,14</sup> buscando defectos aferentes o deferentes, congénitos o iatrogénicos, de dicha vía.

Tras conseguir una midriasis máxima con tropicamida al 1%<sup>15</sup>, se utilizó el oftalmoscopio binocular indirecto de Keeler para explorar la retina central y la periférica<sup>15</sup> y la lente de 90 Dp<sup>16</sup> de Nikon, para detalles del polo posterior.

Se observó cualquier alteración de la morfología de la papila óptica, vascular retiniana y del parénquima retiniano, todo ello descartando previamente cualquier enfermedad vítrea<sup>17</sup>.

El polo anterior fue examinado con una lámpara de hendidura Haag-Streit BQ 900 buscando opacidades corneales o cristalinas o cualquier afección de polo anterior que produjera una alteración de la transparencia de medios. Ante cualquier anomalía biomicroscópica el paciente quedaba eliminado del estudio.

Se realizaron 3 medidas de presión intraocular sobre cada ojo usando el tonómetro de Goldman<sup>18</sup>, hallando la media aritmética en mmHg. Todo ello se efectuó tras haber verificado su precisión con 3 tonómetros más del mismo tipo. Ante una presión mayor de 21 mmHg, o menor, pero con excavación papilar y/o defectos campimétricos y excavación papilar susceptible de ser considerado como glaucoma de baja tensión<sup>19</sup>, el paciente quedaba excluido del estudio.

Todas las pruebas practicadas no tienen valor alguno, o al menos muy escaso, si el paciente padece alguna discromatopsia adquirida o congénita o no lleva perfectamente corregida su ametropía si la hubiere<sup>20</sup>. Para este fin se procedió excluyendo a todo sujeto discromatópsico. Para corregir las ametropías se utilizó una esquiascopia, oftalmometría con Javal, y se practicó refractometría con el automático de Canon. Se utilizaron los optotipos de Snellen. Se consideró que el paciente alcanzaba su refracción óptima al dar unidad de visión  $\pm 0,2$ . Si la visión que se alcanzaba era  $<$  de 0,7 o, por la razón que fuere, tenía un defecto refractivo moderado que pudiera incidir en las pruebas, bien por escotomas refractivos, bien por lesiones miópicas, bien

por los angioescotomas típicos de los pacientes hipermetrópes, el paciente era eliminado del estudio.

Por tanto, cualquier anomalía oftalmológica implicaba la eliminación automática del paciente, ya fuera por cualquier anomalía palpebral o pupilar, defectos de refracción  $> 6$ , episodios transitorios de pérdida de visión, ya fuera por alguna anomalía fundoscópica, biomicroscópica, tonométrica o de otra índole.

### Análisis computarizado de la visión cromática

Se realizó sobre el mismo analizador Humphrey 640. Consiste en colocar al paciente en posición de exploración, como siempre en visión monocular corregida, y determinar el umbral foveal para cada uno de los colores, amarillo, rojo, verde y azul<sup>9</sup>. El rojo, verde y azul pueden ser explorados automáticamente por el Humphrey 640, pero para el amarillo utilizamos luz blanca anteponiendo un filtro Cibachrome Y II<sup>9</sup>.

Los valores para cada uno de los colores se expresan en decibelios (db), con los que construimos una gráfica formando un polígono de frecuencias. La exploración se realiza en 60 s, como preámbulo de la campimetría computarizada. A cada paciente se le practicó la prueba en ambos ojos, pero sólo se tomó la medida del segundo para obviar el supuesto efecto aprendizaje de dicha prueba.

Los valores patrones encontrados fueron de 38, 28, 24 y 25 db para los colores mencionados, amarillo, rojo, verde y azul<sup>9</sup>. Al sumar estos valores y dividir por el número de colores explorados obtenemos el índice medio cromático o IMC<sup>9</sup>. Según nuestra muestra, el IMC fue de 28,7 db. Consideramos, pues:

- Alteración leve: IMC de 27 a 25 db.
- Alteración moderada: IMC de 25 a 24 db.
- Alteración severa: IMC  $<$  24 db.

### Análisis estadístico

Con objeto de encontrar, del conjunto total de variables tanto metabólicas como oftalmológicas, aquellas que pudieran presentar diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes estudiados (hipercolesterolémicos y sanos) se aplicó el test paramétrico de la t de Student, ya que todas seguían una distribución normal.

Determinadas éstas y establecidos los intervalos de confianza (IC) para cada grupo, se calcularon para cada parámetro los puntos de corte que pudieran ser determinantes en la separación de los 2 grupos de pacientes. Considerando como posibles tests diagnósticos para la enfermedad aquellos en que el sujeto tuviera un valor inferior o superior a dichos puntos de corte, se calcularon, a modo orientativo, la sensibilidad y la especificidad de la prueba individualmente.

Centrándonos en el estudio de las variables oftalmológicas, se llevó a cabo un análisis discriminante. Para

dicho análisis, la variable dependiente fue la concentración de colesterol dicotomizada, por el punto de corte que consideramos como normal y patológico. Se introdujo como conjunto de variables independientes las correspondientes a la prueba, utilizándose el método *stepwise* de manera que seleccionara el conjunto mínimo de variables explicativas. Tras obtener los coeficientes no estandarizados de la función lineal discriminante se calcularon las puntuaciones discriminantes para cada sujeto, a partir de la cual se determinaron las probabilidades de pertenecer a uno u otro grupo y se asignaron al de mayor probabilidad.

El nivel de separación de la función discriminante fue medido por el valor final del coeficiente lambda de Wilks (Wilk's lambda) y el coeficiente de correlación canónica.

La tabla de clasificación de los resultados indica el porcentaje de sujetos bien clasificados, a partir de la cual se puede deducir la sensibilidad y especificidad del método diagnóstico.

TABLA 1. Variables metabólicas

	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad	48,78 ± 8,59	48,78 ± 8,59	1,00
Peso	72,62 ± 10,38	68,93 ± 7,15	< 0,001
Talla	160,83 ± 6,69	161,63 ± 6,55	1,00
PAS	130,67 ± 8,57	127,38 ± 5,60	< 0,001
PAD	80,48 ± 3,44	78,38 ± 3,89	< 0,001
Glucemia basal	90,61 ± 11,91	83,25 ± 7,83	< 0,001
Urea	36,98 ± 11,50	34,76 ± 7,90	< 0,01
Ácido úrico	4,32 ± 1,02	4,22 ± 0,78	0,274
Colesterol total	254,10 ± 31,74	171,0 ± 7,05	< 0,001
cHDL	52,37 ± 10,66	57,84 ± 7,95	< 0,001
Triglicéridos	119,06 ± 45,15	111,64 ± 37,07	< 0,001
Índice aterogénico	5,05 ± 1,32	3,00 ± 0,42	< 0,001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

TABLA 2. Variables oftalmológicas

	Grupo 1	Grupo 2	p
Umbral foveal al amarillo	34,97 ± 3,03	37,99 ± 1,72	< 0,001
Umbral foveal al rojo	25,36 ± 1,71	28,69 ± 1,40	< 0,001
Umbral foveal al verde	20,93 ± 1,87	24,39 ± 1,51	< 0,001
Umbral foveal al azul	21,79 ± 2,19	25,31 ± 1,50	< 0,001
Índice medio cromático	25,76	29,09	< 0,001

TABLA 3. Secuencias numéricas correlacionadas con las concentraciones de colesterol total medidas en la corteza cerebral de las áreas 17 y 18

	Amarillo	Rojo	Verde	Azul	p
Individuo normal 170 mg/dl	38	28	24	25	< 0,001
Individuo con 285 mg/dl	33	23	19	19	< 0,001
Individuo con 254 mg/dl	34	25	21	22	< 0,001
Individuo con 200 mg/dl	36	26,5	22	23	< 0,001

El mapa territorial ha sido utilizado para ilustrar la separación de los 2 grupos. En aquellos casos en los que la sensibilidad y la especificidad no fue del 100% se calcularon los valores predictivos de índices verdaderos positivos y verdaderos negativos para distintos valores de la prevalencia de la enfermedad (curvas ROC).

Con la intención de corroborar mediante otra metodología los resultados obtenidos en el primer análisis se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple. En éste se consideró como variable dependiente el colesterol total del paciente, sin distinguir entre normocolesterolemico o hipercolesterolemico, y como variables independientes el total de las variables del análisis computarizado de la visión cromática.

Igual que en el caso anterior, se utilizó el modelo *stepwise*. La función de regresión obtenida con el conjunto final de variables predictoras aportó un coeficiente de correlación múltiple R = 0,89839 y un coeficiente de determinación de 0,80711, lo que equivale a decir que las variables predictoras finales explican aproximadamente el 81% de la variabilidad del colesterol total.

Las correlaciones entre las variables bioquímicas y las neurooftalmológicas fueron calculadas usando el coeficiente de correlación de Spearman. Para intentar comparar y replicar los resultados obtenidos del modelo de estudio se escogió un subgrupo aleatorizado de 263 sujetos del grupo de la población de estudio (n = 416). El modelo de predicción, con el colesterol total como variable dependiente, se creó usando una regresión múltiple lineal.

## RESULTADOS

Los 2 grupos de pacientes estudiados, con sus características clínicas y bioquímicas, se exponen en la tabla 1.

El peso, la glucemia basal y las presiones sistólica y diastólica en sedestación fueron significativamente elevadas en el grupo 1 en comparación con el grupo control.

En la tabla 2 se aprecian los resultados del ACC para la capacidad de saturación del color, expresados en db, para los 4 colores estudiados (amarillo, rojo, verde y azul) más el índice medio cromático. Se demuestra claramente la significación de las comparaciones estadísticas de los 2 grupos, con un valor de p < 0,001.

En la tabla 3 se exponen las secuencias numéricas medidas en las áreas 17, 18 y 19 de Brodman (como estación final), en relación con la saturación del color expresados en db. Pueden observarse diferentes secuencias para diferentes concentraciones de colesterol plasmático y, por tanto, secuencias numéricas que predicen riesgo cardiovascular y otras que no.

En la tabla 4 se observa, mediante un análisis discriminante, la relación directa entre la concentración de

TABLA 4. Resultados del análisis discriminante

Test	Variabes	Coefficientes	Correlación canónica	Sensibilidad	Especificidad
Análisis computarizado vía cromática	Amarillo	-0,36585	0,825	90%	93%
	Rojo	0,44031			
	Verde	0,85051			
	Azul	0,35921			

TABLA 5. Resultados del análisis de regresión múltiple

Test	Variabes independientes	Coefficientes	R	Variabilidad	ANOVA
Análisis computarizado vía cromática	Rojo	0,7889	0,89	81%	F = 165,28
	Verde	0,8089			
	Azul	0,6643			
					p < 0,0001

TABLA 6. Regresión lineal simple del colesterol total con variables seleccionadas en un subgrupo aleatorizado de 263 sujetos

	Coefficiente	R	R <sup>2</sup>	p
Amarillo	-7,4	0,44	0,36	0,001
Rojo	-13	0,62	0,42	0,001
Verde	-12	0,61	0,38	0,001
Azul	-12	0,67	0,45	0,001

colesterol y la vía óptica, alcanzando una correlación canónica de 0,825 con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 93%.

En la tabla 5 se exponen los resultados de la regresión múltiple con el colesterol total como variable independiente, y el parámetro de campimetría computarizada más significativo como variable dependiente fue de R = 0,89 (p < 0,001), una variabilidad del test del 81%.

En la figura 1 se aprecia una curva ROC, con los porcentajes de acierto de la prueba, en relación con la prevalencia supuesta de una hipercolesterolemia. Así pues, observamos que, ante una supuesta prevalencia en una determinada población del 40 y del 50%, el porcentaje de acierto era del 0,899 y el 0,931, respectivamente.

En la tabla 6 se expone la correlación entre los 4 colores del ACC y el colesterol total plasmático, que fue de 0,44 para el amarillo, de 0,62 para el rojo, de 0,61 para el verde y, por último, de 0,67 para el azul.

## DISCUSIÓN

Hasta el momento existen numerosos patrones de lesión neuronal de la vía óptica que producen una afectación de la visión cromática. Desde los tradicionalmente conocidos como traumatismos<sup>21</sup>, destrucción por presión<sup>22-24</sup> o metabólicos<sup>25</sup>, recientemente se han

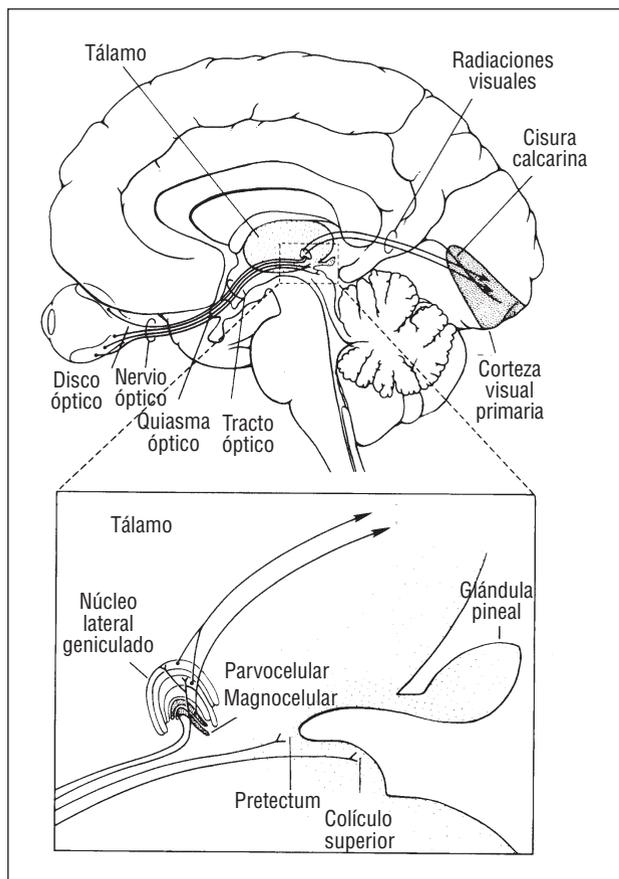
incorporado distintos modelos de lesión tóxica neuronal por sobrestimulación del factor de agregación plaquetaria (PAF)<sup>26</sup> por la acción directa del óxido nítrico<sup>27</sup>, incluso por peroxidación lipídica<sup>28</sup> como resultado de liberación de radicales libres.

Sin embargo, aunque existe constancia de que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo para el envejecimiento neuronal<sup>2,4,6</sup>, nunca hasta este trabajo se había demostrado que la primera, por sí sola o actuando por otras vías indirectas desconocidas, pudiera ser un factor neurotóxico y neurodegenerativo, que produjera una afectación en la visión cromática.

Sugerimos que este alejamiento de la función neuronal cromática no sólo indicaría por sí sola la existencia de una hiperlipemia, sino también la traducción de mecanismos celulares conducentes a un fallo en su biología molecular<sup>29,30</sup>, que puede traducirse clínicamente y por método computarizado en una secuencia numérica del funcionamiento del córtex cerebral de las áreas 17, 18 y 19 (fig. 2). En estado de normalidad de las cifras plasmáticas de colesterol total, dicha secuencia es distinta a la de funcionamiento en condiciones de hipercolesterolemia, de manera que los cambios son cuantificables y cualificables y pudieran ser muy útiles como marcadores de riesgo cardiovascular precoz.

Las diferencias de colesterol total plasmático entre el grupo 1 (254,10 ± 31,74) y el grupo 2 (171,0 ± 7,05), repercuten en la visión cromática en todos los colores analizados y en el índice medio cromático. Como pone de manifiesto el análisis discriminante tomando como base las cifras de colesterol total se obtiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 93%, siendo su correlación canónica del 0,825.

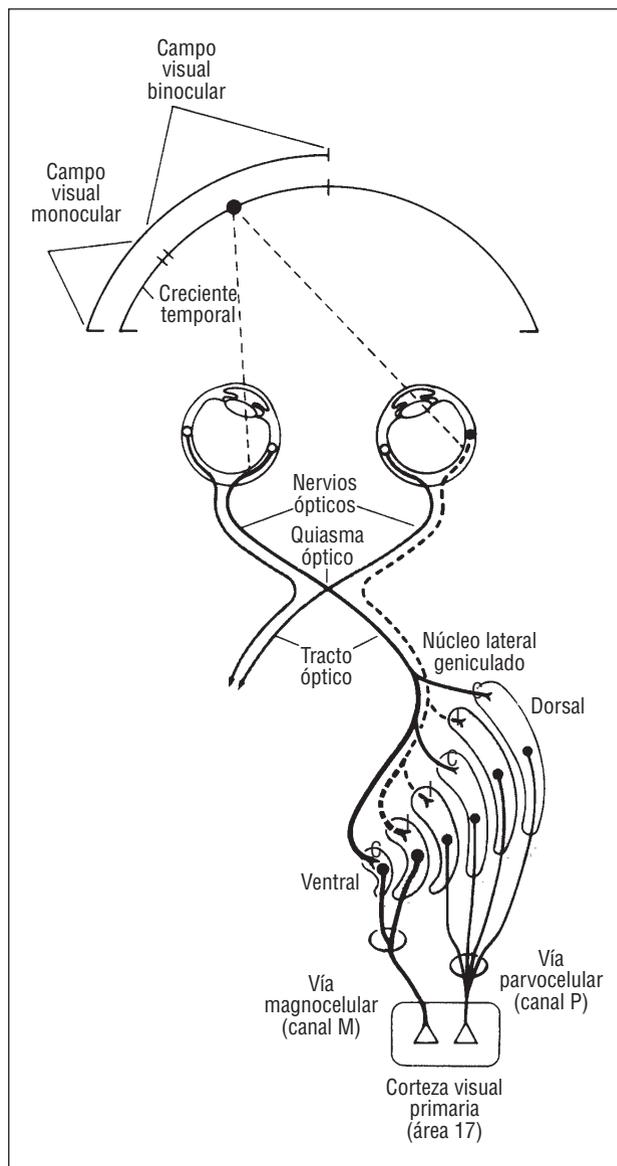
En primer lugar, la relación directa entre la concentración de colesterol y las neuronas del córtex visual queda suficientemente demostrada en nuestro estudio. Por tanto, esto nos permite postular que pudiera existir un mecanismo tóxico sobre la neurobiología de esa



**Fig. 2.** En el dibujo se observa un corte lateral del cerebro, donde se clarifica el recorrido total de la vía óptica, desde la retina (5% del recorrido) hasta el córtex cerebral de las áreas 17, 18 y 19 de Brodman. La ampliación en la zona media muestra el tejido parvocelular (canal P) responsable de la transmisión del color, la luz y la alta sensibilidad al contraste. Cortesía de Kandel y Schwartz. *Principles of Neuroscience* (3.ª ed.). Elsevier.

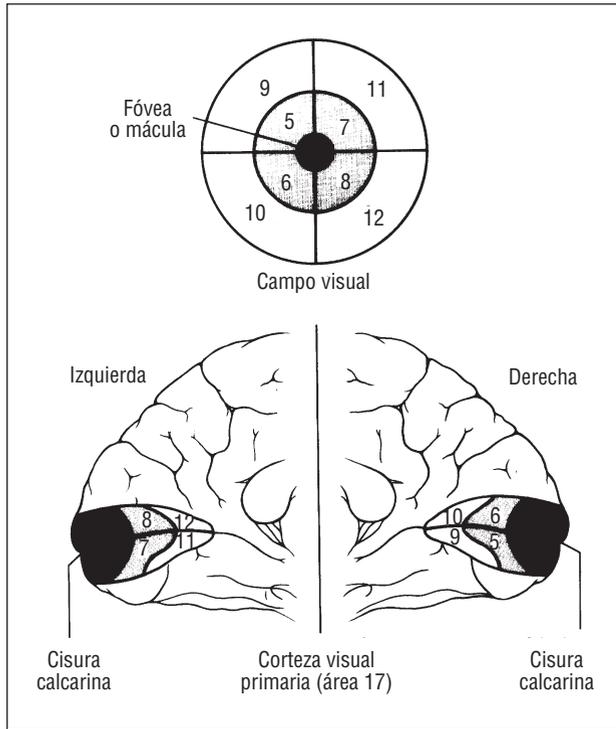
zona cerebral, mediado por la hiperlipemia, en primera instancia, que se tradujera en una pérdida de visión cromática cuantificable que afectara las células P<sup>31</sup> (fig. 3) de las áreas 17, 18 y 19 de Brodman, a sus estaciones de análisis cromático<sup>32</sup> (figs. 4 y 5). Sugerimos asimismo que ese fallo celular expresa también la susceptibilidad individual a las concentraciones lipídicas en sangre, medidas intracelular e intratisularmente en el más especializado de los tejidos (fig. 6). Dicho fallo como consecuencia de una disfunción neurobiológica pudiera estar correlacionado con la susceptibilidad genética a padecer una enfermedad cardiovascular, puesto que estudios como el Framingham<sup>33</sup> revelaron que el 35% de los infartos de miocardio se producían con concentraciones por debajo de los 200 mg/dl; así mismo, otros autores apuntan a la inexistencia de factores de riesgo cardiovascular en determinados individuos que presentan un infarto<sup>34</sup>.

En segundo lugar, estudios epidemiológicos de referencia<sup>7,35,8,36</sup> han probado de manera convincente la evidencia de que cuanto más elevadas son las cifras de

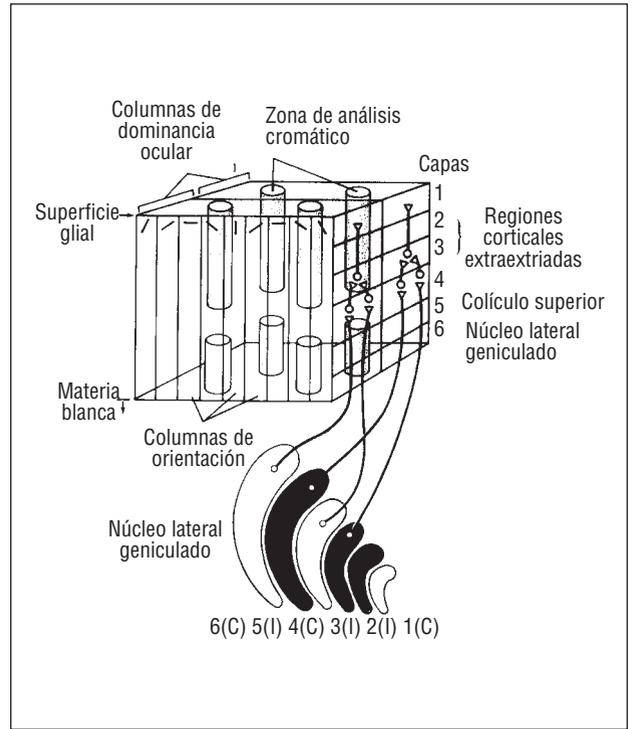


**Fig. 3.** Dibujo en el que se aprecia un corte en sentido anteroposterior y desde arriba, donde se comprueban las conexiones sinápticas sobre la vía parvocelular (canal P). El autor sugiere que la integridad de estas conexiones queda comprometida ante una hipercolesterolemia, traduciendo un fallo de la visión cromática, que en realidad, traduce un riesgo cardiovascular que se predice de forma precoz. Cortesía de Kandel y Schwartz. *Principles of Neuroscience* (3.ª ed.). Elsevier.

colesterol plasmático mayor es el riesgo de padecer una enfermedad coronaria. Dichos estudios apoyan una reducción de la enfermedad coronaria cuando se disminuyen las concentraciones de colesterol total o de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)<sup>7</sup>. El control efectivo de las dislipidemias es ahora universalmente aceptado como una útil herramienta en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Otros estudios han demostrado con firmeza que identificar y actuar sobre las concentraciones de colesterol puede salvar vidas<sup>35,8,36</sup>. Por tanto, un método diagnóstico con suficiente fiabilidad, como el ACC,

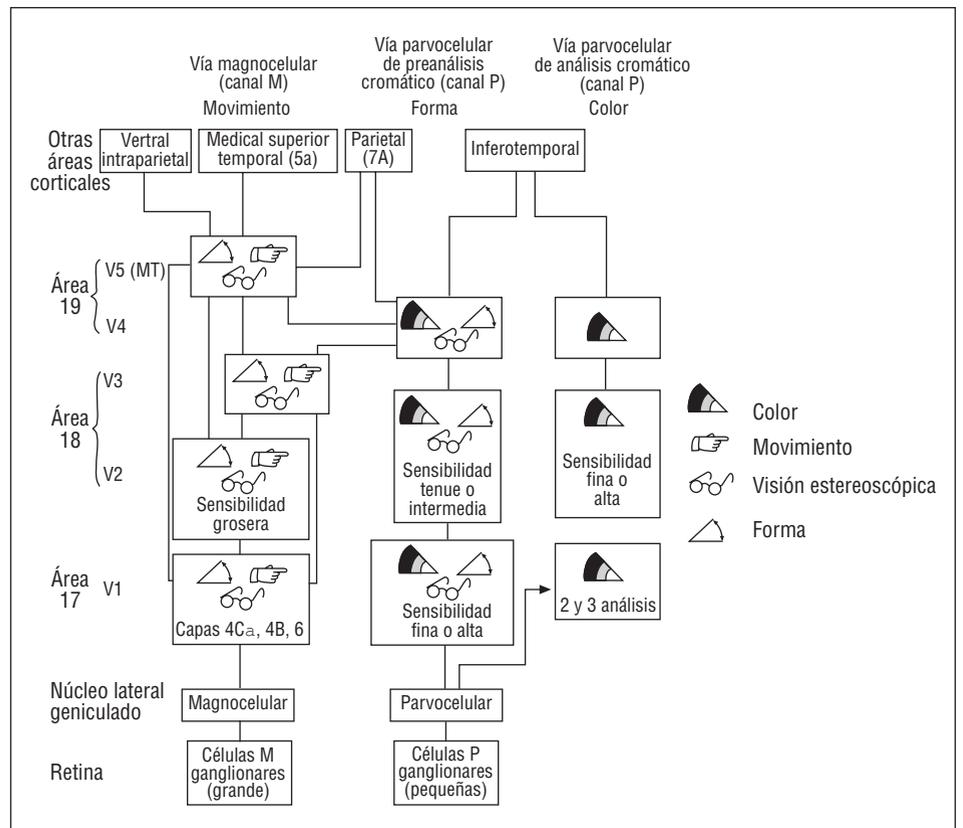


**Fig. 4.** El dibujo en el que aprecia una visión posterior del córtex occipital donde se observa la perfecta correlación entre el resultado de la campimetría computarizada (prueba desde donde se realiza el análisis computarizado de la visión cromática ACV-C) y las áreas 17, 18 y 19 de Brodman. Cortesía de Kandel y Schwartz. Principles of Neuroscience (3.ª ed.). Elsevier.



**Fig. 5.** Dibujo en el que se observa la estación de análisis final de la visión cromática, los Blobs. Estas estructuras tienen un valor añadido porque, además de su función principal visual, el autor sugiere que actúan como sensores específicos y sensibles del riesgo cardiovascular personalizado asociado a la hipercolesterolemia. Cortesía de Kandel y Schwartz. Principles of Neuroscience (3.ª ed.). Elsevier.

**Fig. 6.** En el dibujo se observan las diferentes vías de entrada de información visual hacia la corteza occipital de las áreas 17, 18 y 19 de Brodman (como estación final), que vienen desde la retina. Puede apreciarse cómo la vía cromática sigue el canal parvocelular, independientemente de las otras funciones físicas que viajan en el mismo canal, y que acaban produciendo la sensación cortical de visión en la estación final. Cortesía de Kandel y Schwartz. Principles of Neuroscience (3.ª ed.). Elsevier.



podría revelar un número indeterminado de hipercolesterolemias que pasan desapercibidas para la población y cuya identificación redundaría en una mejor estrategia global para la prevención primaria, pudiendo además utilizarse como prueba de rastreo de amplios grupos poblacionales.

El hecho, además, de que se realice en 4 min por ojo, 8 min en total, que sea indolora, no invasiva y que proporcione información no sujeta a la variabilidad de la analítica plasmática<sup>37,38</sup> hace que sea lo suficientemente atractiva como para incluirla dentro del protocolo clínico y terapéutico de pacientes con o sin enfermedad coronaria.

Adicionalmente, este estudio demuestra que los sujetos con hipercolesterolemia no tienen una buena visión cromática (fig. 6) y también que mediante el ACC podemos analizar el eje azul-amarillo y reconocer si el proceso desencadenado es antiguo o incipiente<sup>39</sup>, técnica que bajo la forma de perimetría azul-amarillo se está utilizando desde 1996 para el diagnóstico precoz de glaucoma<sup>40</sup>.

## Conclusiones e implicaciones clínicas

1. El estudio determina una fuerte asociación entre la hipercolesterolemia y las áreas visuales de la corteza cerebral.

2. Esa fuerte asociación traduce un fallo en la visión cromática cuantificable.

3. El fallo queda expresado *in vivo* en una secuencia numérica de alta fiabilidad que podría adicionalmente predecir de manera precoz un riesgo cardiovascular asociado a la hipercolesterolemia.

## AGRADECIMIENTO

Nuestro más sincero agradecimiento al Dr. Emilio González Cocina, Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, por sus valiosísimas aportaciones al diseño y discusión de este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ball MJ, Murdoch GH. Neuropathological criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: are we really ready yet? *Neurobiol Aging* 1997; 18 (Supl 4): 31-37.
- Meyer JS, Terayama Y, Konno S, Akiyama H, Margishvili GM, Mortel KF. Risk factors for cerebral degenerative changes and dementia. *Eur Neurol* 1998; 39: 7-16.
- Kawamata T, Akiyama H, Yagi H, Irino M, Sugiyama H, Akiyama H. Neuropathological studies on strains of senescence accelerated mice with age-related deficits in learning and memory. *Exp Gerontol* 1997; 32: 161-169.
- Akiyama H, Meyer JS, Mortel KF, Terayama Y, Thornby JJ, Konno S. Normal human aging: factors contributing to cerebral atrophy. *J Neurol Sci* 1997; 152: 39-49.
- Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Ann Med* 2000; 32: 6-14.
- Poirier J. Apolipoprotein E4, cholinergic integrity and the pharmacogenetics of Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 147-153.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- Alcalá A, Fernández O, Juárez C. Umbral foveal cromático: una nueva técnica para la exploración de los colores: nuestra experiencia con las formas subclínicas de esclerosis múltiple. *Arch Soc Esp Otol* 1994; 66: 51-58.
- Allain CC, Poons L, Chang CS, Richmond W. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-475.
- Boccolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes *Clin Chem* 1973; 19: 476-482.
- Assmann G, Shreiner H, Schmitz G. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with fosfotungstic acid/MgCl<sub>2</sub>. *Clin Chem* 1983; 29: 2026-2030.
- Levatin P. Pupillary escape in disease of the retina or the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1959; 62: 768-779.
- Thomson HS. Afferent pupillary defects: pupillary findings associated with defects of the afferent arm of the pupillary light reflex arc. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 860-883.
- Schepens CL. Techniques of examination of the fundus periphery. En: Mosby CV, editor. *Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology*. Nueva Orleans: St Louis, 1969; 39-51.
- Kozlowski J. Telescopic eyepieces in indirect ophthalmoscopy. *Retina* 1984; 4: 60-62.
- Sigelman J. Vitreous base classification of retinal tears: clinical application. *Surv Ophthalmol* 1980; 25: 59-74.
- Fresco BB. A new tonometer—the pressure phosphene tonometer: clinical comparison with Goldman tonometry. *Ophthalmol* 1998; 105: 2123-2126.
- Phelps CD, Hayreh ISS, Montaque PR. Comparison of visual fields defects in the low tension glaucomas with those in the high tension glaucomas [carta]. *J Ophthalmol* 1984; 98: 823-825.
- Heijl A, Lindgren G, Olsson J. The effect of perimetric experience in normal subjects. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 81-86.
- Traquair HM, Dott, NJ, Russel WK. Traumatic lesions of the chiasm. *Brain* 1935; 58: 398-399.
- Gutowsky NJ, Heron JR, Scase MO. Early impairment of foveal magno and parvocellular pathways in juxtachiasmatic tumours. *Vision Res* 1997; 37: 1401-1408.
- Álvarez SL, Pierce GE, Vingrys AJ, Benes SC, Weber PA, King-Smith PE. Comparison of red-green, blue-yellow and achromatic losses in glaucoma. *Vision Res* 1997; 37: 2295-2301.
- Porciatti V, Di Bartolo E, Nordi N, Fiorentini A. Responses to chromatic and luminance contrast in glaucoma: a psychophysical and electrophysiological study. *Vision Res* 1997; 37: 1975-1987.
- Tregear SJ, Knowhs PJ, Ripley LG, Casswell AG. Chromatic-Contrast threshold impairment in diabetes. *Eye* 1997; 11: 537-546.
- Bazan NG, Packard MG, Teather L, Allan G. Bioactive lipids in excitatory neurotransmission and neural plasticity. *Neurochem Int* 1997; 30: 225-231.
- Roth S. Role of nitric oxide in retinal cell death. *Clin Neurosci* 1997; 5: 216-223.
- Hall ED, Andrus PK, Oostveen JA, Fleck TJ, Gurney ME. Relationship of oxygen radical induced lipid peroxidative damage to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *J Neurosci Res* 1998; 53: 66-77.
- Buttini M, Orth M, Bellosta S, Akeefe H, Pitas RE, Wyss Coray T et al. Expression of human apolipoprotein E3 or E4 in the brains of Apoe<sup>-/-</sup> mice: isoform-specific effects on neurodegeneration. *J Neurosci* 1999; 19: 4867-4880.

30. Busser J, Geldmacher DS, Herrup K. Ectopic cell cycle proteins predict the sites of neuronal cell death in Alzheimer's disease brain. *J Neurosci* 1998; 18: 2801-2807.
31. Lund JS. Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. *Ann Rev Neurosci* 1998; 11: 253-258.
32. Glaser JS. *Neuro-ophthalmology* (2.<sup>a</sup> ed.). Filadelfia: JB Lipincott Company, 1993; 69-70.
33. Wong N, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 687-693.
34. Werba P, Cuniberti LA, Martínez V, Rey VH. Subclinical atherosclerosis. An objective index of susceptibility and vascular risk. *Medicina* 1999; 59: 382-384.
35. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
36. Kellet J. Likely gains in life expectancy of patients with coronary artery disease treated with HMG-CoA reductase inhibitors as predicted by decision analysis model. *Eur J Surg* 1997; 163: 539-546.
37. Rall SC Jr, Weisgraber KH, Inneraty TL, Mahley RW. Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4696-4700.
38. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, Ordovas JM, Schaefer MM, Castelli WP et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1105-1113.
39. Hart W. *Adler Physiology of the eye* (9.<sup>a</sup> ed.). St Louis: Mosby-Year Book Inc., 1992; 708-724.
40. Sample PA, Johnson CA, Haegerstrom-Portnoy G, Adams AJ. Optimum parameters for short-wavelength automated perimetry. *J Glaucoma* 1996; 5: 375-383.