



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

“MANUEL HUAMÁN GUERRERO”

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“RETINOPATÍA HIPERTENSIVA ASOCIADA A CARDIOPATÍAS
CORONARIAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS”**

MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Olivas Valencia, Diego Rubén

ORCID: 0000-0002-5283-9364

ASESOR

Vela Ruiz, José Manuel

ORCID: 0000-0003-1811-4682

Lima, 2022

Metadatos Complementarios

Datos de autor

OLIVAS VALENCIA, DIEGO RUBÉN

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 47273133

Datos de asesor

MG. VELA RUIZ, JOSÉ MANUEL

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 72849690

Datos del jurado

PRESIDENTE: MG. VERA PONCE VICTOR JUAN

DNI: 46070007

ORCID: 0000-0003-4075-9049

MIEMBRO: DR. DE LA CRUZ VARGAS JHONY ALBERTO

DNI: 06435134

ORCID: 0000-0002-5592-0504

MIEMBRO: MC. PICHARDO RODRÍGUEZ RAFAEL MARTÍN DE JESÚS

DNI: 46687078

ORCID: 0000-0003-3316-4557

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

DEDICATORIA

A mamá, Gladys. Por hacer de mí la persona que soy ahora, por el ejemplo, por la valentía de permanecer de pie en la primera línea durante la pandemia, por tu amor, por el apoyo en todo lo necesario para llegar a ser un buen profesional y sobre todo una humilde persona. Lo logramos.

A los que físicamente ya no están pero llevo siempre en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por mantener siempre mi camino seguro e iluminado, por demostrarme que sus tiempos son perfectos y por la bendición de permitirme servir mediante el ejercicio de la Medicina.

A toda mi familia, En especial mis abuelos, hermanos, tíos, primos y Aurelio, piedras angulares durante mi evolución académica, por creer y confiar en mí de manera incondicional, por todo su amor, comprensión, apoyo, pero sobre todo paciencia.

Al Dr. Manuel Vela Ruiz por su asesoría incondicional durante este arduo camino, por los reconocimientos y logros que obtuvimos por la presente investigación, ayuda desinteresada y buena voluntad.

Al Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, director del curso de titulación por tesis, por sus valiosos aportes desde que el proyecto comenzaba a gestarse, por acompañarme durante los primeros pasos en la investigación.

RESUMEN

Introducción: La asociación entre la retinopatía hipertensiva y cardiopatías coronarias es un tema de una larga controversia. La retinopatía hipertensiva ha sido definida como un predictor de mortalidad y morbilidad en pacientes hipertensos desde hace mucho tiempo. Estudios recientes han demostrado que la microvasculatura retiniana refleja la patología en los pequeños vasos sistémicos, incluida la microcirculación coronaria.

Objetivo: El objetivo fue realizar una revisión sistemática y un análisis cualitativo y cuantitativo mediante un metanálisis para determinar la asociación entre la retinopatía hipertensiva y cardiopatías coronarias.

Métodos: Se realizó la búsqueda sistemática de estudios relacionados con el tema. La fuente de búsqueda fue PubMed y Google Scholar. La revisión sistemática y meta-análisis se desarrollaron utilizando las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA).

Registro. www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020219598

Resultados: Se encontró una asociación entre la presencia de retinopatía hipertensiva y la enfermedad coronaria ($P=0,005$; OR 1,83; IC 95%: 1,20 a 2,79). También se evaluó la hipertrofia ventricular izquierda como desenlace, encontrándose un efecto estadísticamente significativo que asocia a la presencia de retinopatía hipertensiva con la hipertrofia ventricular izquierda ($P=0,005$; OR 2,48; IC 95%: 1,32 a 4,65).

Conclusiones: Se demostró la asociación entre la presencia de retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes (Enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular izquierda).

Palabras clave: Hipertensión, retinopatía hipertensiva, cardiopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, muerte.

ABSTRACT

Introduction: The association between hypertensive retinopathy and coronary heart disease is a subject of long-standing controversy. Hypertensive retinopathy has long been defined as a predictor of mortality and morbidity in hypertensive patients. Recent studies have shown that the retinal microvasculature reflects pathology in the small systemic vessels, including the coronary microcirculation.

Objective: The association between hypertensive retinopathy and coronary heart disease is a subject of long-standing controversy. The objective was to perform a systematic review and a qualitative and quantitative analysis using a meta-analysis to determine the association between hypertensive retinopathy and coronary heart disease.

Methods: A systematic search was carried out for various studies related to the subject. The search source was PubMed and Google Scholar. The systematic review and meta-analysis were developed using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) guidelines.

Results: It has been shown that there is an association between hypertensive retinopathy and coronary artery disease ($P=0,005$; OR 1,83; IC 95%: 1,20 a 2,79). left ventricular hypertrophy was also evaluated as an outcome, finding a statistically significant effect that associates hypertensive retinopathy with ventricular hypertrophy left ($P=0,005$; OR 2,48; IC 95%: 1,32 a 4,65).

Conclusions: An association was found between hypertensive retinopathy and the most frequent coronary heart diseases (Coronary heart disease and left ventricular hypertrophy).

Key words: hypertensive retinopathy, coronary heart disease, death.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	3
1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA	3
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:	5
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	6
2.2. BASES TEÓRICAS	9
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	13
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	16
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS	16
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	16
CAPITULO IV: METODOLOGÍA	17
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	17
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	17
4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	17
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	17
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS	18
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	18
4.7. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	18
4.8. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	19
4.9. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	19
4.10. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	19
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
5.1. RESULTADOS DE BÚSQUEDA	20
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	21
5.3. SÍNTESIS CUALITATIVA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	23
5.4. DESENLACES EVALUADOS POR LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	30
5.5. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	30
5.6. EFECTOS GLOBALES DE DESENLACE	31
5.7. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y DE GRUPOS	33
5.8. EVALUACIÓN DE CERTEZA DE LA EVIDENCIA	33
5.9. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	34
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	37

6.1. CONCLUSIONES	37
6.2. RECOMENDACIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	50
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS	51
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA	52
ANEXO 4: CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	53
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS	54
ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN	55
ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER	55
ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA	56
ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	57
ANEXO 10: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	58
ANEXO 11: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS	60
ANEXO 12: FICHA DE EVALUACIÓN DE SESGO NOS-ESTUDIOS TRANSVERSALES	64
ANEXO 13: TABLA DE ESPECIFICACIONES PRISMA	66

INTRODUCCIÓN

La retinopatía hipertensiva ha sido definida como un predictor de mortalidad y morbilidad en pacientes hipertensos desde hace mucho tiempo¹. Guías internacionales recomiendan la detección sistemática de signos de retinopatía hipertensiva para estratificar el riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial¹.

Estudios recientes demostraron que la microvasculatura retiniana refleja la patología de los pequeños vasos sistémicos, incluida la microcirculación coronaria. En general, los factores de riesgo en la enfermedad vascular son comunes tanto en las arterias coronarias como en la microcirculación coronaria, lo que sugiere la asociación entre las alteraciones en la microvasculatura retiniana y el desarrollo de cardiopatías coronarias². Dado que las enfermedades macro y microvasculares comparten las mismas vías fisiopatológicas, la retinopatía hipertensiva podría ser factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatías coronarias.

El objetivo de la investigación fue realizar una revisión sistemática de la literatura que asocia la retinopatía hipertensiva con las cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en la literatura.

La presente investigación es la primera revisión sistemática que aborda la asociación entre retinopatía hipertensiva y cardiopatías coronarias, es la primera, además, que realiza un análisis cuantitativo mediante un metanálisis de los resultados de los desenlaces estudiados, luego de un riguroso proceso de selección y de pruebas que evaluaron el riesgo de sesgos.

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

La hipertensión es un importante problema de salud pública en todo el mundo, además de ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo. Actualmente, afecta al 33% de las personas mayores de 20 años en los Estados Unidos y se proyecta que sea un problema para 1560 millones de personas en todo el mundo para el año 2025³. La mayoría de las personas hipertensas en países con alta prevalencia, son especialmente de países en desarrollo y de bajos ingresos, donde la proporción de personas hipertensas está aumentando durante las últimas dos décadas y la mayoría de sus pacientes con hipertensión arterial no están diagnosticados o tienen la presión arterial mal controlada afectando directamente a órganos blanco, principalmente al sistema cardiovascular^{4,5}.

La prevalencia de la hipertensión arterial en el Perú que registró el estudio TORNASOL II fue de 27,3%⁶. Además, el porcentaje de los pacientes con hipertensión arterial que conocían su diagnóstico fue de 48,2%, lo que dificulta la correcta identificación e intervención sobre el desarrollo de complicaciones⁶.

Por otra parte, la cardiopatía coronaria sigue siendo la principal causa de morbi-mortalidad con una prevalencia en 422 millones de personas y 17,9 millones de muertes en todo el mundo⁷. Además, se estima que para el año 2030, la cardiopatía coronaria, continuará en el grupo de las tres enfermedades con mayor mortalidad, junto a las muertes por VIH/SIDA y depresión⁸.

En el Perú, la Sociedad Peruana de Cardiología a través del registro RENIMA III, demostró que la transición demográfica y epidemiológica en nuestro país, asociado al crecimiento económico de los últimos años y su impacto en los estilos de vida ha ocasionado un alarmante cambio en las estadísticas de las principales causas de mortalidad y morbilidad, ubicando a la cardiopatía coronaria como la principal causa de muerte de la población adulta así como la que representa la de mayor carga de enfermedad. Además, el estudio demostró que el 65,9% de la población que

presentó cardiopatías coronarias padecía de hipertensión, convirtiéndose en el factor de riesgo más frecuente⁹.

La angiografía coronaria, que indica el alcance y la inmediatez del riesgo de cardiopatías coronarias también tiene limitaciones; en primer lugar, no detecta al 20% de los pacientes con angiografías normales quienes tienen isquemia subendocárdica debido a enfermedad microvascular¹⁰. Y en segundo lugar, la confirmación del diagnóstico de enfermedad microvascular es difícil porque carecemos de métodos no invasivos para obtener imágenes de la microcirculación coronaria¹¹

Encontrar factores predictores asociados a cardiopatías coronarias en pacientes con hipertensión arterial podría disminuir la incidencia de complicaciones fatales, ya que permitiría optimizar el control de los factores de riesgo.

El presente trabajo tiene como fin realizar una revisión sistemática, un análisis cualitativo de las publicaciones donde se encuentre asociación entre la retinopatía hipertensiva y cardiopatías coronarias y finalmente un análisis cuantitativo a través de un metanálisis de sus resultados.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en estudios analíticos?

1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

El presente proyecto de investigación surgió de la revisión de la Matriz de líneas prioritarias de investigación en salud 2016- 2021, elaborada por el Instituto Nacional de Salud. Siguiendo la línea de Enfermedades no transmisibles: Enfermedades cardiovasculares, en el marco de la investigación para el entendimiento de diversas causas o determinantes del problema de salud (factores biológicos, comportamiento, sociales y ambientales).

El proyecto también surge de la revisión de las líneas de investigación de la Universidad Ricardo Palma, dentro del capítulo de “Salud individual, familiar y comunal”

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La retinopatía hipertensiva, en diversos estudios^{2,12,13} es expuesta como uno de los principales marcadores de daño orgánico severo producido por la hipertensión arterial. Dado que las enfermedades macro y microvasculares comparten las mismas vías fisiopatológicas, la retinopatía hipertensiva podría ser factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatías coronarias. Estos estudios han demostrado que los signos de retinopatía se asocian independientemente principalmente con signos de esclerosis en la capa media de las arterias coronarias^{2,12-14}. En ese sentido, son diversos los estudios que confirman la asociación de retinopatía hipertensiva con la cardiopatía coronaria¹³.

La detección de la retinopatía hipertensiva puede ser relevante para un óptimo manejo de la hipertensión arterial, ya que permitiría diferenciar entre los pacientes que necesitan un tratamiento intensivo y los que no y de esa manera, disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de las cardiopatías coronarias.

En los últimos años, dispositivos digitales asistidos por computadora han surgido como un método para cuantificar la anatomía de los vasos retinianos, que pueden evaluar indirectamente la microcirculación coronaria ya que algunos signos de la retinopatía hipertensiva como el calibre arteriolar retiniano más estrecho y el calibre venular más ancho predijeron riesgo cardiovascular^{15,16}. Además, las anomalías microvasculares retinianas se pueden utilizar como un marcador de gravedad en la enfermedad coronaria¹⁷.

Una alta carga de enfermedad coronaria resulta en sufrimiento humano, pérdida de productividad, tensión financiera e innumerables otros costos que han llevado a un mayor enfoque en la evaluación de riesgos y la prevención primaria de la enfermedad coronaria¹⁸.

Es por ello la importancia de estudios como nuestro metanálisis para establecer de manera categórica la asociación entre la retinopatía hipertensiva y el desarrollo de cardiopatías coronarias para establecer nuevos marcadores pronósticos fácilmente reproducibles que permitan optimizar la estratificación del riesgo y la agresividad del tratamiento para el control adecuado en pacientes hipertensos.

1.5 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Estudios analíticos realizados en pacientes hipertensos con diagnóstico y estadiaje de retinopatía hipertensiva que se asoció a las cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en la literatura.

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1 General

- Realizar una revisión sistemática para identificar la asociación entre retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en la literatura.

1.6.2 Específicos

- Determinar la asociación entre la retinopatía hipertensiva y la enfermedad coronaria.
- Establecer la asociación entre la retinopatía hipertensiva y el infarto agudo de miocardio.
- Determinar la asociación entre la retinopatía hipertensiva y la hipertrofia ventricular izquierda.
- Establecer la asociación entre la retinopatía hipertensiva y la muerte de causas coronarias.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

En el estudio de Jibrán et. al.¹⁹ se reclutó un total de 118 pacientes con antecedentes de hipertensión durante al menos 5 años que presentaron infarto agudo de miocardio con elevación del ST y fueron trombolizados con éxito. Los pacientes tuvieron una edad media de 54,4 años, donde predominaban las pacientes del sexo femenino con el 50,8% sobre los hombres con el 49,2% y un valor medio de colesterol de 199,1 mg/dl. El 62% presentaba algún grado de retinopatía hipertensiva mientras el 38% no presentaba hallazgos clínicos en el examen de fondo de ojo, calculándose además un $P < 0,0001$; RR 1,75; IC 95%: 2,57 a 9,12 para el desenlace muerte por cardiopatías coronarias. El estudio concluyó que la retinopatía hipertensiva es un factor de riesgo independiente de complicaciones mortales incluso después de una trombolisis exitosa luego de un infarto agudo de miocardio con elevación del ST sugiriendo que este grupo de pacientes debe ser examinado de forma rutinaria para detectar retinopatía hipertensiva con la finalidad de identificar individuos de alto riesgo para un manejo intervencionista agresivo precoz¹⁹. Los puntos fuertes del estudio fueron el gran número de sujetos y entre las debilidades estuvo la naturaleza unicéntrica del estudio².

En el estudio de Sairenchi et. al.²⁰ se incluyó un total de 87 890 personas. La edad media de los participantes fue de 64,7 años, predominando el género femenino con el 75% del total de participantes, se calculó una prevalencia de tabaquismo del 52% y una media de colesterol de 217 mg/dl. Los RR calculados para la mortalidad total por cardiopatías coronarias fueron RR 1,24; IC 95%: 1,12 a 1,38 y RR 1,23; IC 95%: 1,03 a 1,47 para los grados 1 y 2 de retinopatía hipertensiva entre participantes, respectivamente. El estudio concluyó que la retinopatía hipertensiva leve es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular independientemente entre hombres y mujeres con hipertensión²⁰.

En el estudio de Ricardo et. al.²¹ se evaluó el efecto conjunto de la retinopatía hipertensiva y la enfermedad renal crónica (ERC) sobre la mortalidad por cardiopatía coronaria en 7640 adultos hipertensos, con una edad media de 56,1

años entre los participantes, con predominio del sexo masculino con un 53.2%. Además se calculó la media de colesterol entre los participantes, siendo de 217,8 mg/dl además de una prevalencia de tabaquismo del 23%. El HR correspondiente para la mortalidad por enfermedad coronaria fue HR 2,96; IC 95%: 2,11 a 4,15. El estudio concluyó que la retinopatía hipertensiva está asociada fuertemente con la muerte por cardiopatía coronaria en personas con y sin ERC y que la presencia de ambos; la ERC y la retinopatía hipertensiva confieren un mayor riesgo de desenlaces adversos. Estos hallazgos sugieren que el futuro será necesario trabajar para evaluar el tamizaje de retinopatía como herramienta no invasiva para la evaluación de cardiopatías coronarias en esta población.

Duncan et. al.¹² involucraron a 560 pacientes varones hipertensos, con una edad media de 51,3 años, calculando una prevalencia de tabaquismo del 29% entre los participantes y una media de colesterol de 292 mg/dl. En el estudio la presencia de retinopatía hipertensiva predijo una duplicación del riesgo de eventos de muerte por cardiopatías coronarias RR 2,10; IC 95%: 1,00 a 4,20. Además, la presencia de un estrechamiento arteriolar generalizado o focal predijo casi el triple del riesgo RR 2,90; IC 95%: 1,30 a 6,20. Duncan et. al.¹² concluyeron que la retinopatía hipertensiva predice la muerte por enfermedad coronaria en pacientes de alto riesgo, independientemente de los valores de la presión arterial y los factores de riesgo de enfermedad coronaria. Los datos apoyan el concepto de que los cambios microvasculares retinianos son marcadores de daño en la presión arterial y pueden ser útiles en la estratificación del riesgo y en la adaptación de las decisiones de tratamiento de la hipertensión¹².

El estudio de Wong et. al.²² examinó la asociación entre un signo específico de la retinopatía hipertensiva como el estrechamiento arteriolar de la retina (AVR), un marcador de daño microvascular por hipertensión e inflamación, y la muerte por cardiopatía coronaria. Se consideró a 271 participantes, donde el 69,1% correspondían a hombres y el 30,9% a mujeres, con una edad media de 59 años, una prevalencia total de los participantes de tabaquismo de 52% y una media de colesterol de 210 mg/dl. En las mujeres, el AVR se asoció con un mayor riesgo de muerte por cardiopatía coronaria RR 1,35; IC 95%: 1,01 a 1,81. Por el contrario, el

AVR no se relacionó con la muerte por cardiopatías coronarias RR 1,06; IC 95%: 0,85 a 1,33 en los participantes varones. Wong et. al.²² concluyeron que el estrechamiento arteriolar de la retina está relacionado con la muerte por cardiopatías coronarias en las mujeres, pero no en los hombres, permitiendo respaldar un papel microvascular más prominente en el desarrollo de la cardiopatías coronarias fatales en las mujeres que en los hombres²² pudiendo tener importantes implicaciones en la prevención y tratamiento, por ejemplo decisiones con respecto a la revascularización por angioplastia versus terapia farmacológica de las cardiopatías coronarias en mujeres.

Wang et. al.²³ estudiaron en 3340 participantes, con una edad media de 66,8 años, donde el sexo femenino predominó con un 56% sobre un 44% de hombres y con una prevalencia de tabaquismo de 40% del total de participantes con una media de colesterol de 247mg/dl examinaron si el calibre vascular retiniano predice de forma independiente el riesgo de muerte relacionada con enfermedad coronaria. En los participantes, las vénulas más anchas, correspondientes a un grado II en la clasificación de Keith-Wagener-Barker se asociaron con la muerte por cardiopatías coronarias, con un riesgo relativo OR 1,83; IC 95%: 1,00 a 2,20. Finalmente, los autores concluyeron que el número de muertes por cardiopatía coronaria fue pequeño y los hallazgos necesitan confirmación en otras poblaciones, además sugirieron que en un futuro las áreas de investigación deberían incluir el papel de las arteriolas y vénulas retinianas como nuevos factores de riesgo en la evaluación del riesgo de muerte por cardiopatía coronaria. En resumen, en este estudio basada en la población australiana, se demostró que el calibre venular retiniano más grande, signo de la retinopatía hipertensiva grado II, de forma independiente indicó una probabilidad de muerte por cardiopatía coronaria 1,83 mayor en ambos hombres y mujeres de 49 a 75 años. Los hallazgos, si se confirman en otras poblaciones, implicarían que los procesos de enfermedades microvasculares pueden tener un papel más destacado en la patogenia de las enfermedades del corazón y sugieren un posible papel de las vénulas y arteriolas de la retina en las enfermedades del corazón para su evaluación de riesgos tanto en hombres como en mujeres²³.

En el estudio de Kim et. al.¹⁴ en un total de 437 pacientes, se investigó la relación entre la retinopatía hipertensiva leve a moderada y la enfermedad coronaria en pacientes hipertensos tratados. Se encontró que la retinopatía hipertensiva de grado II se correlacionó significativamente con la enfermedad coronaria $P < 0,001$; OR 4,20; IC 95%: 1,97 a 8,95. Kim et. al.¹⁴ concluyeron que el examen de fondo de ojo bilateral con midriasis podría tener un valor útil en la detección de pacientes hipertensos con enfermedad coronaria. Y además, que la retinopatía hipertensiva de grado II está estrechamente relacionada con factores de riesgo cardiovascular y no debe ignorarse¹⁴.

2.2 BASES TEÓRICAS

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CARDIOPATÍAS CORONARIAS

La hipertensión es un factor de riesgo para muchas afecciones sistémicas causantes de morbilidad y mortalidad con un estimado de 1,13 mil millones de personas en todo el mundo afectadas por esta condición²⁴.

En los últimos años, se han realizado estudios dirigidos a descubrir los mecanismos patogénicos de la disfunción microvascular coronaria y las implicaciones clínicas de la enfermedad microvascular. Debido a que los vasos retinianos tienen aproximadamente la misma magnitud que la microvasculatura coronaria (100-250 μm de diámetro), se plantea que pueden representar procesos que ocurren en la microvasculatura coronaria y, por lo tanto, servir como marcador pronóstico de enfermedad coronaria microvascular¹⁸.

La cardiopatía coronaria en pacientes hipertensos es la respuesta del corazón a la hipertensión arterial sostenida. Inicialmente es un proceso funcionalmente adaptativo en respuesta al aumento de la post carga del ventrículo izquierdo. Las características distintivas de este proceso son el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, isquemia miocárdica, disfunción diastólica, fibrosis miocárdica, apoptosis, crecimiento de cardiomiocitos, disfunción endotelial y aumento de la rigidez arterial²⁵. Estos factores se combinan para producir un sistema de desadaptación constantemente retroalimentado. La expresión fenotípica más fácilmente identificable de la cardiopatía coronaria secundaria a hipertensión es la

remodelación del ventrículo izquierdo, cuyo desenlace conduce a la hipertrofia ventricular izquierda²⁶.

En la hipertensión, el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda se produce a medida que el corazón se remodela en presencia de un aumento de la carga del ventrículo izquierdo. Este aumento constante de la presión arterial produce un mayor estrés de la pared ventricular compensado fisiológicamente con cambios en el grosor y el radio de la pared²⁶. A continuación se detallan los procesos fisiopatológicos más importantes del proceso de remodelado ventricular en el paciente hipertenso.

Hipertrofia de cardiomiocitos. Hasta hace algunos años se pensaba que los cardiomiocitos eran post mitóticos, incapaces de regenerarse después de la apoptosis en situaciones como el infarto agudo de miocardio²⁶. La evidencia actual sugiere, sin embargo, que las células cardíacas, tanto los cardiomiocitos como las células intersticiales, son reemplazadas continuamente por poblaciones de células más nuevas. Por tanto, es probable que la HVI sea el resultado de una combinación de fibrosis extracelular e hipertrofia²⁷.

Fibrosis miocárdica. La sobrecarga de presión y los estímulos humorales como las catecolaminas, los componentes locales del sistema renina-angiotensina, las endotelinas y ciertos factores de crecimiento, promueven la fibrosis miocárdica²⁸. Sin embargo, la fibrosis es un proceso dinámico, como lo demuestra la capacidad de los medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina para reducirlo sustancialmente²⁹ y por lo tanto la prevención de la fibrosis miocárdica es importante dado que este es un factor crítico en el desarrollo de disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca³⁰.

Disfunción endotelial. Existe evidencia de la reducción de reserva de flujo coronario e isquemia subendocárdica y microvascular en todos los niveles de hipertensión²⁶. A medida que aumenta la masa del ventrículo izquierdo, aumenta la demanda de oxígeno prediciendo la hipertrofia de cardiomiocitos como compensación. Sin embargo, no hay un aumento correspondiente en el número de capilares produciendo un desajuste resultante entre el número de capilares y de miocitos. Por tanto, a medida que aumenta la demanda de oxígeno, la perfusión no

puede ser adecuadamente compensada²⁶. Fisiopatológicamente, hay una reducción en la relación entre el flujo sanguíneo miocárdico en perfusión y el basal y un aumento en la resistencia vascular coronaria mínima³¹. Este fenómeno se denomina disfunción microvascular coronaria. Esto explica la alta prevalencia de isquemia miocárdica observada en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria no obstructiva³² y el consiguiente riesgo elevado de eventos cardíacos adversos mayores y mortalidad por todas las causas³³. La disfunción microvascular coronaria se evalúa de forma indirecta ante la ausencia de una técnica para visualizar la microcirculación in vivo²⁶.

Además, la disfunción microvascular observada en la cardiopatía coronaria asociada a la hipertensión da como resultado una alta prevalencia de isquemia miocárdica. Hasta el 50% de todos los pacientes sometidos a arteriografía coronaria para la investigación citada sobre dolor torácico resultan tener arterias coronarias no obstruidas³⁴. A pesar de esto, sigue existiendo un alto riesgo de eventos cardíacos adversos mayores subsecuentes y mortalidad por todas las causas²⁶.

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA Y ENFERMEDAD CORONARIA

La retinopatía hipertensiva es la condición ocular más común de la hipertensión, que se desarrolla debido a elevaciones agudas y/o crónicas de la presión arterial³⁵. Los cambios vasculares en la retinopatía hipertensiva son directamente visibles con la evaluación del fondo de ojo y se desarrollan como resultado del estrechamiento arterial generalizado causado por el mecanismo de autorregulación en la hipertensión arterial³⁶. La imagen retiniana y la clasificación microvascular es una herramienta potencial para evaluar tanto la arteria coronaria como la enfermedad microvascular³⁷. Las imágenes y la clasificación de la retina son rápidas, precisas, no invasivas, económicas, ampliamente disponibles y aceptables para los pacientes³⁸.

Fisiopatología. Los primeros hallazgos de la retinopatía hipertensiva incluyen un estrechamiento generalizado de los vasos arteriolares de la retina debido al vasoespasmo y al aumento del tono vascular³⁹. Esta fase de la enfermedad se denomina vasoconstrictiva. Con el tiempo, la presión arterial elevada causa daño

endotelial con un engrosamiento adicional de la íntima y un estrechamiento de los vasos, lo que conduce a la fase esclerótica⁴⁰. Esta fase se manifiesta con la presencia de áreas focales o difusas de opacificación de la pared del vaso, llamadas por su apariencia como alambres de cobre o plata^{41,42}

Si persiste la hipertensión no controlada, esto conduce a la ruptura de la barrera hemato-retiniana y a la fuga de material plasmático, "exudado" hacia la retina, lo que hace que el líquido y la sangre se acumulen en múltiples capas de la retina, que es el sello distintivo de la "fase exudativa". Los hallazgos isquémicos adicionales que ocurren en esta fase incluyen manchas algodonosas (infartos de la capa de fibras nerviosas), cambios endoteliales de los vasos retinianos (microaneurismas) y hemorragias retinianas³⁹.

Clasificación. Existen varios sistemas de clasificación de retinopatía hipertensiva según alteraciones en el examen de fondo de ojo⁴³. Desde un punto de vista histórico, a fines del siglo XIX, Markus Gunn describió por primera vez la retinopatía hipertensiva en un grupo de pacientes hipertensos con enfermedad renal. La primera clasificación de la retinopatía hipertensiva fue elaborada por Keith, Wagener y Barker cinco décadas después y se definió por cuatro grados de daño retiniano: grado 1 (estrechamiento), grado 2 (cruces arteriovenosas), grado 3 (hemorragias y exudados), y grado 4 (papiledema).

La escala original de Keith-Wagener-Barker ha sido cuestionada en las últimas tres décadas ya que esta clasificación no es lo suficientemente sensible como para diferenciar el grado 1 del grado 2 en la práctica clínica⁴⁴. Además, bajo este sistema de clasificación, las primeras etapas de la retinopatía hipertensiva no estaban bien delineadas⁴⁵. Wong y Mitchell propusieron recientemente un sistema de clasificación simplificado en 2004⁴¹. Los datos basados en la población permitieron el desarrollo de una clasificación simplificada basada en el pronóstico de diferentes signos clínicos.

Diagnóstico. Tradicionalmente, la retinopatía hipertensiva se diagnostica con base en un examen de fondo de ojo dilatado en presencia de un diagnóstico sistémico de hipertensión. Los cambios en la retina y la vasculatura retiniana pueden indicar cambios hipertensivos previos, agudos y crónicos. Un aumento agudo de la presión

arterial puede provocar un estrechamiento arteriolar focal, microaneurismas, hemorragias retinianas y manchas algodinosas⁴⁶. Actualmente existe evidencia de que el estrechamiento arteriolar retiniano generalizado en pacientes sin hipertensión arterial puede preceder al desarrollo de la misma⁴⁵ y pueden representar un marcador preclínico de hipertensión⁴⁶.

Los estudios han encontrado que el ensanchamiento o dilatación venular de la retina está relacionado con niveles elevados de presión arterial⁴⁹ lo que sugiere que las vénulas puede mostrar algunas características de flujo óptimo a través de la red vascular en comparación con las arteriolas. A pesar de este conocimiento, la asociación entre el calibre venular, la presión arterial y las complicaciones hipertensivas secundarias no está del todo clara y se necesita más investigación.

2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

HIPERTENSIÓN ARTERIAL. La HTA se define como una PAS \geq 140 mmHg o una PA diastólica (PAD) \geq 90 mmHg medidas en consulta⁵⁰.

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA. Daño en los vasos del nervio óptico, coroideo y retiniano ocasionado por la hipertensión arterial que afecta la función anatómica y fisiológica del ojo³⁹.

FONDO DE OJO. Examen de la parte posterior del ojo (fondo), que incluye retina, disco óptico, coroides y los vasos sanguíneos. Hay diferentes tipos de oftalmoscopia⁵¹.

Oftalmoscopia directa. Se lleva a cabo proyectando un rayo de luz a través de la pupila, con el uso de un oftalmoscopio. Un oftalmoscopio tiene una luz y lentes diminutos que le permiten al evaluador observar la parte posterior del globo ocular⁵¹.

Oftalmoscopia indirecta. Se lleva a cabo proyectando una luz hacia el interior del globo ocular, con el objetivo de visualizar la parte posterior del ojo a través de un lente manual sostenido cerca del ojo. Esta evaluación se utiliza usualmente buscando un desprendimiento de retina⁵¹.

CARDIOPATÍAS CORONARIAS. Las cardiopatías coronarias son un tipo de enfermedades cardíacas que se desarrollan cuando las arterias del corazón no pueden suministrar suficiente sangre rica en oxígeno al corazón, son a menudo

causadas por la acumulación de placa dentro del revestimiento de las arterias coronarias. Esta acumulación puede obstruir parcial o totalmente el flujo sanguíneo en las arterias coronarias. Algunos tipos de cardiopatías coronarias pueden ser causados por alguna enfermedad o lesión que afecta el funcionamiento de las arterias en el corazón. La enfermedad microvascular coronaria es otro tipo de enfermedad coronaria que ocurre cuando los pequeños vasos sanguíneos del corazón no ven alterados y no funcionan con normalidad⁵⁰.

ENFERMEDAD CORONARIA. Es un estrechamiento de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre y oxígeno al corazón. Esta enfermedad también se denomina arteriopatía coronaria⁵².

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. El término infarto agudo de miocardio debe usarse cuando existe una lesión aguda del miocardio con clínica sugestiva de isquemia miocárdica aguda y al menos uno de los siguientes: Elevación de enzimas cardíacas y/o nuevos cambios de ECG isquémico o desarrollo de ondas Q patológicas⁵³.

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA. La guía de la ESH / ESC de 2018 para el tratamiento de la HTA arterial reconoce los criterios de ECG más utilizados como: (1) $SV1 + RV5$ o $RV6$ (Sokolow-Lyon) > 35 mm, (2) onda R en aVL ≥ 11 mm, (3) $SV3 + RaVL$ (voltaje Cornell) > 28 mm para hombres y > 20 mm para mujeres, y (4) producto Cornell (voltaje Cornell x duración QRS) > 2440 mm x ms 12. Sin embargo, la ecocardiografía 2D sigue siendo la modalidad de imagen más utilizada para evaluar la geometría del VI y sus variables principales: masa del VI y grosor relativo de la pared estableciendo que un grosor mayor de 30mm es criterio diagnóstico de HVI⁵⁰.

CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPOTESIS GENERAL Y ESPECÍFICAS DE INVESTIGACIÓN

3.1.1 HIPÓTESIS GENERAL

- Existe asociación entre la retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en los estudios incluidos.

3.1.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- La retinopatía hipertensiva se asocia a enfermedad coronaria.
- La retinopatía hipertensiva tiene asociación con la hipertrofia ventricular izquierda
- La retinopatía hipertensiva se asocia con el infarto agudo de miocardio.
- La retinopatía hipertensiva tiene asociación con la muerte de causa coronaria.

3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

3.2.1. VARIABLE INDEPENDIENTE

- Retinopatía hipertensiva

3.2.2. VARIABLES DEPENDIENTES

- Enfermedad coronaria
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Infarto agudo de miocardio
- Muerte de causa coronaria

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El estudio es una revisión sistemática de estudios transversales y de cohorte con un metanálisis de sus resultados de efectos aleatorios. Medida de asociación OR. Se desarrolló el protocolo para esta revisión y se registró en la base de datos PROSPERO (número de registro: CRD42020219598; Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020219598).

Además, su desarrollo se realizó de acuerdo con los criterios Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) (Anexo 14).

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población está compuesta por los estudios analíticos disponibles en las bases de datos Pubmed/Medline y Google Scholar que evalúen la asociación entre la retinopatía hipertensiva y el desarrollo de las cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en la literatura.

4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1: Operacionalización de variables (Anexo 9)

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de estudios se realizó a través de la búsqueda electrónica de diversos estudios relacionados con el tema. Los documentos bibliográficos fueron localizados utilizando varias fuentes documentales. La búsqueda bibliográfica se realizó entre el 18 de Octubre y el 24 de Octubre del año 2021 en el motor de búsqueda PubMed/Medline y Google Scholar. Utilizando una sintaxis de búsqueda para cada base de datos. (Anexo 10).

Se seleccionaron las publicaciones que informan aspectos formales que deben consignarse en esta revisión, aspectos epidemiológicos, históricos, procedimentales, evaluativos y conceptuales.

Para la recolección de datos se utilizó el formato de extracción de datos para revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane, que detalla las pautas en el

manual Cochrane para revisiones sistemáticas. Por lo tanto se consideró al formato de extracción de datos un instrumento válido y confiable.

4.5 RECOLECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS

Se utilizó el formulario de extracción estandarizado, donde se realizó la extracción de los siguientes datos: nombre del primer autor, año de publicación y país donde se realizó el estudio, diseño del estudio, población, exposición y desenlace. Cuando no se dispuso de datos completos, la información se obtuvo del texto o de las tablas dentro del estudio.

4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS

Se examinaron los títulos y resúmenes identificados por la variedad de estrategias de búsqueda descritas anteriormente. Si se determinó que el informe era elegible por el título o el resumen, se recuperó el artículo completo.

Los estudios potencialmente elegibles se obtuvieron y evaluaron en versiones de texto completo. Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron evaluados y las discrepancias se resolvieron mediante el análisis de los criterios considerados para su inclusión o exclusión.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO Y CERTEZA DE LA EVIDENCIA

La escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales transversales y de cohorte se utilizó para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática. La NOS permitió evaluar tres categorías de cada estudio incluido: Selección, exposición La NOS evalúa tres categorías y desenlace, puntuando individualmente y contabilizando hasta un total de 9 puntos. La NOS clasificó los estudios de la siguiente manera: ≥ 7 para bajo y < 7 para alto riesgo. Luego se graficó el riesgo de sesgo para ilustrar la evaluación de la calidad a través del software Review Manager (RevMan) versión 5.2.

La evaluación de la certeza de la evidencia de la revisión sistemática utilizó la metodología GRADE que reportó la certeza de la evidencia en una tabla de resumen para cada desenlace analizado en la plataforma online GRADEpro. La metodología

GRADE evaluó cuatro aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta e imprecisión.

4.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

4.7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Estudios analíticos que incluyan adultos con hipertensión arterial y retinopatía hipertensiva que se asocien al desarrollo de cardiopatías coronarias más frecuentes descritas encontrados en base a la sintaxis de búsqueda previamente descrita.

4.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios descriptivos.
- Estudios que no tengan relación directa con el tema.
- Artículos que no consignen autor o Digital Object Identifier System (DOI).

4.8 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El metanálisis de efectos aleatorios se llevó a cabo utilizando el software Review Manager (REVMAN) versión 5.2 (Copenhague: El centro Cochrane Nórdico, La colaboración Cochrane 2013). Además se evaluó la heterogeneidad estadística utilizando la prueba estadística I^2 y la prueba Chi cuadrada generada por el *software* REVMAN, donde el estadístico I^2 describió en las estimaciones el porcentaje de variabilidad atribuida a la heterogeneidad estadística en lugar de al error de azar o muestreo. Para su interpretación se utilizó la siguiente escala: 0% al 40%: pudiera no ser importante; 30% al 60%: puede representar heterogeneidad moderada; 50% a 90%: puede representar heterogeneidad significativa; 75% al 100%: heterogeneidad considerable. La importancia del valor del I^2 estimado es dependiente de la magnitud, dirección de los efectos y de la fuerza de las pruebas de heterogeneidad como el valor de p de la prueba de Chi cuadrada o un intervalo de confianza para I^2 .

4.9 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio por su naturaleza de revisión sistemática y metanálisis no requirió el uso de un consentimiento informado ni método alguno para garantizar la confidencialidad. Sin embargo, se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Ricardo Palma. El protocolo de investigación de esta revisión sistemática se encuentra públicamente disponible en el repositorio PROSPERO ID: CRD42020219598; Disponible en:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020219598.

4.10 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

1. Una de las principales limitaciones fue el uso de solo dos bases de datos, PubMed/Medline y Google Scholar, lo que podría generar un sesgo de localización en los estudios incluidos.
2. El grupo cuyo desenlace fue enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular izquierda tuvieron una heterogeneidad estadística entre estudios considerable ($I^2=70\%$ y $I^2=83\%$), a pesar de eso, se llevó a cabo el meta análisis para probar la hipótesis planteada y como objetivo académico.
3. Para las variables infarto agudo de miocardio y muerte de causas coronarias, no se ejecutó el análisis cuantitativo por las diferencias metodológicas de los estudios incluidos, limitándose a colocar los datos y estimaciones asociativas de manera independiente como objetivo académico.
4. Los estudios metanálisis, tienen propiamente limitaciones y sesgos, por ello se evaluaron los estudios incluidos mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS), para poder tener una estimación de sesgos.
5. El análisis presentado tiene una certeza de evidencia muy baja, lo que significa que de continuar ampliando la investigación es probable que los resultados cambien.
6. Finalmente, los estudios utilizados fueron observacionales, cuyo análisis no permitió establecer relaciones causales en las conclusiones.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS DE BÚSQUEDA

Se identificaron un total de 205 documentos por búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed/Medline y Google Scholar, posterior a la eliminación por duplicados y descarte por título, se tamizaron un total de 51 artículos, de los cuales 16 fueron revisados a texto completo, 4 fueron excluidos, y finalmente 12 estudios fueron incluidos para la síntesis cualitativa y 11 para el análisis cuantitativo. (Figura 1)

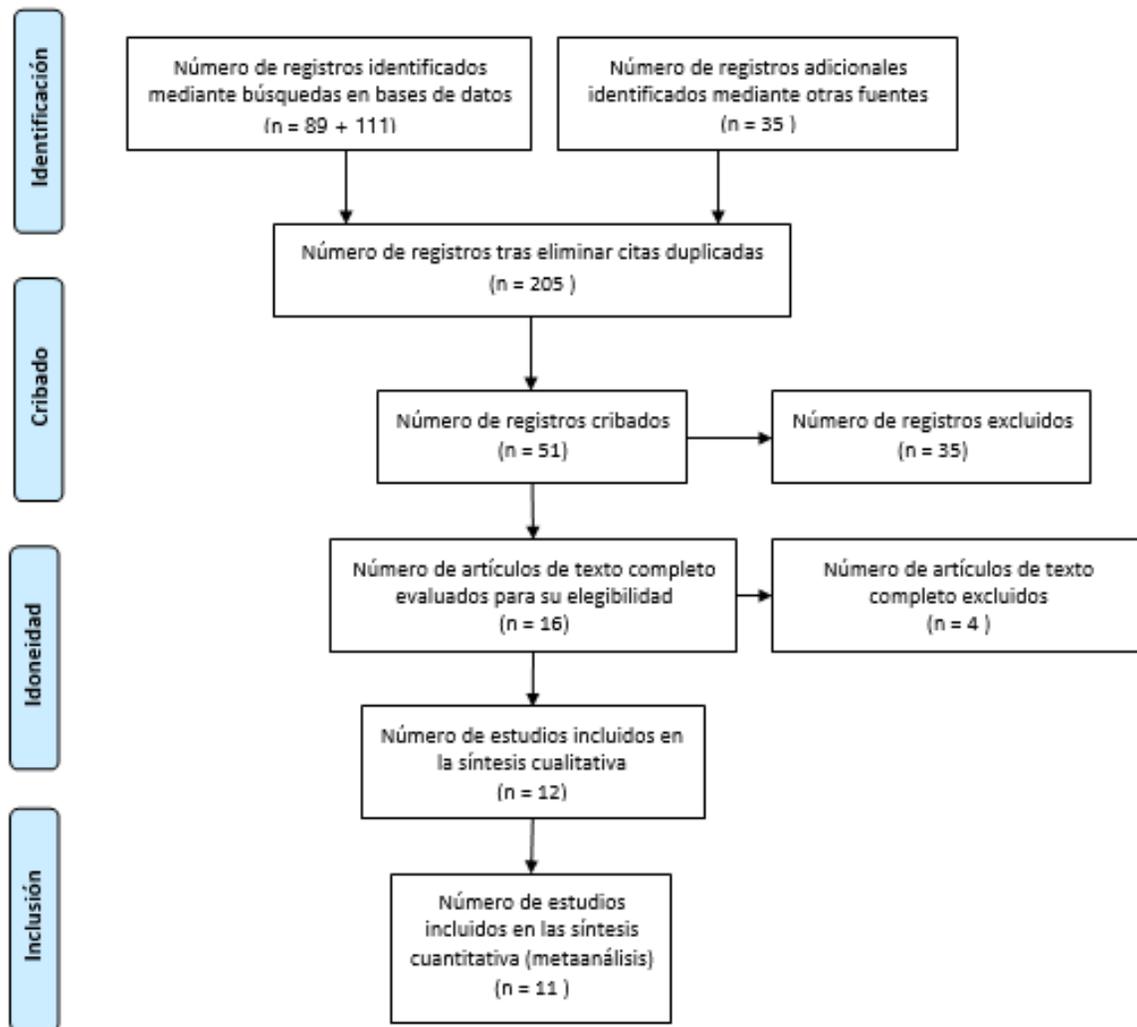


Figura 1: Diagrama de flujo de selección de estudios

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En los estudios incluidos, el número de participantes varió de 72 a 87890 participantes, los estudios que incluían grandes poblaciones disponían como base de datos a registros nacionales (tabla 2).

Todos los estudios incluidos fueron revisados de forma completa, tuvieron como fuente de datos resultados de exámenes de fondo de ojo, angiografías coronarias, ecocardiografías, electrocardiogramas y registros médicos. Se definió como retinopatía hipertensiva a los hallazgos clínicos clasificados según las escalas de Keith, Wagener y Barker (KWB) y a los hallazgos independientes en pacientes hipertensos.

Tabla 2: Características de los estudios incluidos

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN, PAÍS.	DISEÑO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN	DESENLACE	PUNTAJE ESCALA NEWCASTLE-OTAWA PARA ESTUDIOS TRANSVERSALES
Cheng et. al. 2018. Australia	Transversal analítico	144	Retinopatía microvascular	Enfermedad coronaria. Con RH: 75 Sin RH: 26 OR: 1,55. IC del 95%. 0,97 a 2,47. p = 0,067	***
Gee Hee Kim et. al. 2010. Corea del Sur	Transversal analítico	437	Retinopatía hipertensiva	Enfermedad coronaria. Con RH: 17/49 Sin RH: 19/169 OR: 4,2. IC del 95%. 1,97–8,95. p < 0,001 Hipertrofia ventricular izquierda. Sin RH: 19/169 RH: 27/49 OR: 2,30. IC del 95%. 1,21–4,44. p <0,05	***
Habib et. et. al. 2019. Pakistán	Transversal analítico	370	Retinopatía hipertensiva	Enfermedad coronaria. Sin RH: 90/105 RH: 235/265 OR: 2,33. p <0,001	***
J Wang et. al. 2015. China	Transversal analítico	436	Retinopatía hipertensiva	Infarto agudo de miocardio Sin RH: 46/111 RH: 145/325 OR: - Muerte de causa coronaria Sin RH: 3/111 RH: 20/325 OR: 2,44. IC del 95%. 1,108–5,388. p <0,027	**

Kabedi et. al. 2014. República del Congo	Transversal analítico	159	Retinopatía hipertensiva	Hipertrofia ventricular izquierda Sin RH: 7/19 RH: 45/78 OR: 2,3. IC del 95%. 0,8-6,6	**
Kim et. al. 2017. Corea del Sur	Transversal analítico	401	Retinopatía hipertensiva	Hipertrofia ventricular izquierda OR: 2,75. IC del 95%. 1,44-5,26.	***
Kolman et. al. 2016. Países bajos	Transversal analítico	280	Retinopatía hipertensiva	Hipertrofia ventricular izquierda Sin RH: 17/157 RH: 19/123 OR: -	**
McGeechan et. al. 2008. Estados Unidos	Transversal analítico	12887	Retinopatía hipertensiva	Enfermedad coronaria Hombres Sin RH: 406/3340 RH: 16/130 OR: 1,08. IC del 95%. 0,66-1,79 Mujeres Sin RH: 203/4763 RH: 8/151 OR: 1,29. IC del 95%. 0,64-2,62	***
Shanta et. al. 2010. India	Transversal analítico	72	Retinopatía hipertensiva	Enfermedad coronaria Sin RH: 13/50 RH: 16/22 OR: -	**
Varghese et. al. 2016. India	Transversal analítico	500	Retinopatía hipertensiva	Hipertrofia ventricular izquierda. Sin RH: 51/176 RH: 231/324 OR: -	*
Wang et. al. 2017. Australia	Transversal analítico	1187	Retinopatía hipertensiva	Enfermedad coronaria Sin RH: 339/493 RH: 916/1187 OR: 1,04. IC del 95%. 1,01-1,07. p <0.02	***

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN, PAÍS.	DISEÑO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN	DESENLACE	PUNTAJE ESCALA NEWCASTLE- OTAWA PARA ESTUDIOS COHORTE
Sairenchi et. al. 2011. Japón	Cohorte	87890	Retinopatía hipertensiva	Muerte por infarto agudo de miocardio. Sin RH: 593/68265 RH: 362/12152 HR: 1,12. IC del 95%. 1.01-1.24 Muerte de causa coronaria. Sin RH: 2166/68265 RH: 1521/19625 HR: 1,24 IC del 95%. 1,12-1,38	**

5.3 SÍNTESIS CUALITATIVA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En el estudio de Cheng et. al.² Se evaluó a 144 pacientes diagnosticando retinopatía microvascular en 105 pacientes y enfermedad coronaria en 75 pacientes con retinopatía hipertensiva y en 26 sin retinopatía. Luego de un análisis multivariado para determinar si el grado de retinopatía microvascular estaba asociado con la puntuación de Leaman se obtuvo que el grado de retinopatía microvascular predijo un aumento de la puntuación de Leaman $P=0,067$; OR 1,55; IC 95%: 0,97 a 2,47. Estos resultados coinciden con estudios previos en los que se asociaron cambios en el calibre de los vasos retinianos y la predicción de eventos cardíacos en estudios epidemiológicos¹⁶, el estrechamiento de las arteriolas de la retina, su correlación con la enfermedad coronaria en mujeres y la dilatación venular retiniana están asociadas con un mayor riesgo cardíaco.²² las fortalezas del estudio fue que la clasificación de las anomalías coronarias fue realizada por cardiólogos, mientras que las debilidades fueron el número de participantes y la subjetividad de la calificación utilizada para la escala Leaman. Este estudio demostró la utilidad del examen microvascular retiniano hipertensivo en la evaluación de la enfermedad arterial coronaria, concluyendo además que el fondo de ojo es una prueba no invasiva de bajo costo que justifica una evaluación adicional para identificar la presencia de la enfermedad de las arterias coronarias²

En el estudio de Gee Hee Kim et. al¹⁴. Participaron 437 pacientes hipertensos, donde los sujetos se dividieron en cinco grupos según clasificación Keith-Wegener. Los pacientes de grado III y IV fueron excluidos debido a la baja prevalencia. La retinopatía hipertensiva de Grado I y II se correlacionó significativamente con la hipertrofia ventricular izquierda $P<0,05$; OR 2,30; IC 95%: 1,21 a 4,44. y enfermedad coronaria $P<0,001$; OR 4,20; IC 95%: 1,97 a 8,95. Este estudio mostró que los pacientes hipertensos con retinopatía hipertensiva de Grado II aumentaron cuatro veces la incidencia de enfermedad coronaria. Este estudio coincide con otros, donde la enfermedad microvascular en la retina, reflejada como signos de retinopatía, se asocia con enfermedad macrovascular coronaria subclínica, lo que resulta en un aumento de la calcificación coronaria⁵⁴. Posiblemente existe una asociación entre el estrechamiento arteriolar de la retina y la enfermedad coronaria en las mujeres

debido a un proceso microvascular en lugar de macrovascular^{22,55} reflejada también en otros estudios, donde el estrechamiento arteriolar de la retina predijo un mayor riesgo de enfermedad coronaria en personas de mediana edad. No observándose esta asociación en personas mayores^{38,56}. En conclusión, el estudio indica que la retinopatía hipertensiva de grado II está estrechamente relacionada con los factores de riesgo cardiovascular y no debe ignorarse su valor pronóstico durante la evaluación inicial de los pacientes hipertensos¹⁴ y que a pesar de que, se ha cuestionado la utilidad del examen del fondo de ojo como examen de rutina en pacientes hipertensos,⁵⁷ el fondo de ojo tiene un valor útil en la detección de pacientes hipertensos con daño de órgano blanco subclínico.

Habib et. al¹³. Incluyeron a 370 pacientes. Los OR para la asociación entre un grado III y IV de retinopatía hipertensiva con la enfermedad coronaria fueron de $P < 0,001$; OR 2,33; IC 95%: 1,20 a 2,79. En el estudio, se encontró que los pacientes con retinopatía hipertensiva leve no tenían enfermedad coronaria o tenían enfermedad coronaria leve, mientras que los pacientes con retinopatía hipertensiva severa tenían más probabilidades de tener enfermedad coronaria grave en la angiografía. Una de las fortalezas a considerar en los resultados del estudio es la utilización del Syntax Score para evaluar la gravedad de la enfermedad coronaria, un avance reciente en cardiología intervencionista que tiene en cuenta no solo el número de vasos involucrados en la enfermedad coronaria, sino también la complejidad de la lesión, el nivel de calcificación y la ubicación anatómica de la enfermedad, dando así una valoración más apropiada de enfermedad coronaria¹³.

En el estudio de Shanta et. al⁵⁸ se evaluó a 72 pacientes hipertensos con retinopatía hipertensiva que desarrollaron enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular izquierda. Aunque la enfermedad coronaria se considera una enfermedad macrovascular, se ha observado que la microangiopatía desempeña un papel en su patogenia. La retina es el único lugar del cuerpo donde se puede observar directamente el daño microvascular⁵⁸. Estudios previos han descrito que los cambios vasculares retinianos predicen eventos cardiovasculares clínicos, incluido el infarto de miocardio en pacientes con hipertensión y diabetes^{22,41}. El estudio mostró una fuerte asociación entre la presencia de retinopatía y enfermedad

coronaria $P < 0,0001$. Por lo tanto, en condición de escasos recursos, se puede considerar como una potencial herramienta de detección temprana para priorizar a los pacientes que requerirán un control inmediato. Sin embargo, se debe considerar que el estudio tuvo como limitaciones el tamaño de muestra pequeño, lo que dificulta la generalización de las observaciones sobre la prevalencia. Además, los autores advierten que la retinopatía de grado I puede ocurrir como consecuencia del envejecimiento y, por lo tanto, no puede atribuirse claramente a la hipertensión en la población, pero el objetivo era correlacionarla con la enfermedad coronaria⁵⁸.

El estudio de Wang²³ et. al. En el contexto del Australian Heart Eye Study (AHES) incluyó a 1680 participantes hipertensos que se presentaban en un hospital de referencia para la evaluación de una posible enfermedad coronaria por angiografía. Se construyó una puntuación retiniana combinada, con el objetivo de evaluar el efecto conjunto de múltiples parámetros de los vasos retinianos sobre la enfermedad coronaria, que comprendió aquellas variables que fueron más fuertemente significativas en el análisis multivariado: Tortuosidad de la curvatura arteriolar y calibre arteriolar retiniano. La enfermedad coronaria se cuantificó objetivamente utilizando una serie de medidas obtenidas de la angiografía coronaria. Un total de 1187 participantes tenían datos completos sobre las mediciones de los vasos retinianos y la evaluación de los vasos coronarios. La tortuosidad de la curvatura disminuyó con la edad; las mujeres tenían alteraciones retinianas significativamente mayores que los hombres $P < 0,003$. Además, los vasos retinianos más rectos se asociaron con la extensión de la enfermedad coronaria $P < 0,02$. Además, varias medidas de los vasos retinianos se asociaron con la extensión y gravedad de la enfermedad coronaria, las medidas de los vasos retinianos se asociaron con una enfermedad coronaria más difusa y grave. Este resultado, se sustentó en la hipótesis de que el deterioro de la función endotelial microvascular puede ser la base de la asociación entre tortuosidad y mortalidad cardiovascular ya que las células endoteliales mantienen la angiogénesis y el flujo microvascular, y se cree que la disminución de la tortuosidad altera la oxigenación^{59,60}. Se observó que, al igual que la vasculatura cerebral, los vasos retinianos tienen una barrera hemato-encefálica específica, ya que

embriológicamente son extensiones del diencéfalo^{61,62}. En consecuencia, la retina también estaría autorregulada para mantener un flujo sanguíneo constante para un suministro estable de nutrientes independientemente de las fluctuaciones dinámicas en la presión arterial sistémica y otros factores³⁷. A pesar de esto, en patologías como la hipertensión, las arteriolas retinianas muestran un patrón similar de esclerosis y estrechamiento luminal como las pequeñas arteriolas intramiocárdicas⁶³. El estudio, al explorar si las medidas geométricas vasculares de la retina se correlacionan con el grado y la gravedad de la enfermedad coronaria medible encontró asociaciones significativas, determinó que existe la posibilidad de que medidas vasculares retinianas sea predictor de enfermedad coronaria. También destacó el importante papel que juega la edad en el deterioro de la arquitectura vascular retiniana, independientemente de la enfermedad coronaria²³.

Mcgeechan et. al¹⁵ mostraron que los calibres arteriulares retinianos más pequeños y los calibres venulares más grandes se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en mujeres hipertensas sin diabetes ajustando los factores de riesgo de enfermedad coronaria tradicionales incluidos en la ecuación de Framingham. Las mujeres con un calibre venular retiniano más amplio OR 1,27; IC 95%: 1,08 a 1,50 y un calibre arteriolar retiniano más estrecho OR 1,31; IC 95%: 1,10 a 1,56 tuvieron un mayor riesgo de enfermedad coronaria incidente después de ajustar las variables de puntuación de riesgo de Framingham. El presente estudio mostró una asociación entre el calibre venular más ancho, así como el calibre arteriolar más estrecho y la enfermedad coronaria incidente. La asociación de un calibre venular más amplio con la enfermedad coronaria también se observó en el Blue Mountains Eye Study y el estudio de salud cardiovascular^{16,64}. Se sugirió que la asociación entre un calibre venular más amplio y la enfermedad coronaria puede reflejar los efectos de la inflamación y la disfunción endotelial en el sistema vascular^{16,64}. Una posible razón que explicaría el aumento del riesgo asociado con el calibre de la retina en las mujeres podría ser que la enfermedad microvascular tiene un papel más importante en la enfermedad coronaria en mujeres más jóvenes, lo que puede no ser captado adecuadamente por factores de riesgo no tradicionales⁶⁵, lo que sugiere que la enfermedad microvascular posiblemente tenga

un papel más importante en la patogenia de la enfermedad coronaria en mujeres que en hombres⁶⁶. En conclusión, aunque el calibre vascular de la retina predijo de forma independiente el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres, la capacidad predictiva incrementada sobre la del modelo de Framingham fue modesta y es poco probable que se traduzca de manera significativa en la práctica clínica¹⁵.

En el estudio de Kim et. al⁶⁷. Se incluyeron 401 pacientes con enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis que habían sido examinados con fotografía de fondo de ojo para detectar retinopatía diabética o hipertensiva. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda se identificó mediante ecocardiografía. La presencia de retinopatía se asoció de forma independiente con la hipertrofia ventricular izquierda OR 1,69; IC 95%: 1,02 a 2,80. Además, los pacientes con retinopatía e hipertrofia ventricular izquierda tenían un mayor riesgo de muerte OR 2,75; IC 95%: 1,44 a 5,26. La retinopatía se asoció de forma independiente con la hipertrofia ventricular y sus efectos combinados se sinergizaron para predecir el riesgo de muerte. Coincidentemente, algunos estudios han sugerido que los cambios microvasculares afectan la estructura del microvaso miocárdico, dando lugar a anomalías en la respuesta microvascular coronaria y el miocardio en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda^{68,69}. Estos hallazgos sugieren que el proceso fisiopatológico del daño microvascular está potencialmente relacionado con el desarrollo de la hipertrofia ventricular. Si bien los mecanismos fisiopatológicos exactos siguen sin estar claros, comparten un trasfondo mecánico común, los biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial se han relacionado con ambas enfermedades, que tienen una participación idéntica de las vías patogénicas que implican el estrés oxidativo y la cascada hormonal renina-angiotensina⁷⁰. Debido a que este trasfondo patogénico es aún más pronunciado en la enfermedad renal crónica⁷¹, se concluyó que puede existir una relación íntima entre la retinopatía y la hipertrofia ventricular izquierda. Por lo tanto, se proporciona una fuerte evidencia clínica de que la retinopatía está estrechamente asociada con la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con y sin daño vascular previo⁶⁷.

En el estudio de J Wang et. al⁷². Se investigó la relación entre la estadificación de las lesiones de las arterias retinianas y el pronóstico del síndrome coronario agudo.

Un total de 436 pacientes chinos con síndrome coronario agudo se sometieron a angiografía coronaria y exámenes del fondo de ojo. El análisis de regresión encontró que los factores relacionados con el pronóstico del infarto agudo de miocardio eran la estadificación de las lesiones de la arteria retiniana. Además de los factores de riesgo tradicionales como edad, sexo, diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia, concluyendo que la estadificación de las lesiones de la arteria retiniana juega un papel importante en el resultado a largo plazo de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Los autores sugieren que la evaluación de la microvasculatura retiniana puede ser un predictor útil del daño de órganos blanco y del riesgo cardiovascular. Finalmente los autores recomendaron una interpretación cautelosa de los hallazgos del estudio⁷².

Sairenchi et. al²⁰ examinaron si la retinopatía hipertensiva leve podría ser un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular en sujetos con y sin hipertensión, encontrando un cociente de riesgo instantáneo multivariable para mortalidad en enfermedades cardiovasculares totales de HR 1,24 IC95 %, 1,12 a 1,38 y 1,23 (IC 95 %, 1,03–1,47) para los grado 1 y 2 entre los hombres y 1,12 (IC 95 %, 1,01–1,24) y 1,44 (IC 95 %, 1,24–1,68) para los grados 1 y 2 entre las mujeres, respectivamente, concluyendo que la retinopatía hipertensiva leve es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular independientemente de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular entre hombres y mujeres con y sin hipertensión²⁰.

El estudio de Kolman et. al.⁷³ aporta información interesante sobre el papel que podría tener la retinopatía hipertensiva en el screening y tratamiento de los pacientes hipertensos. Estudios previos han demostrado que la retinopatía hipertensiva se asocia como marcadores sustitutos de disfunción endotelial⁷⁴, inflamación sistémica de bajo grado⁷⁵ y estrés oxidativo⁷⁶. Inicialmente, los autores descubrieron que la retinopatía hipertensiva era un fenómeno aislado de daño en un órgano blanco. En segundo lugar, el porcentaje de pacientes con hipertensión que necesitan tratamiento farmacológico aumentó del 3 al 14% cuando se considera la retinopatía hipertensiva como indicación de tratamiento. Las principales fortalezas de este estudio fue su pequeño número de pacientes con datos faltantes, permitiendo con un mínimo riesgo de sesgo de selección. Las limitaciones del

estudio de Kolman fue en primer lugar que la exactitud y precisión del examen de fondo de ojo es discutida en general. Algunos estudios informan una variabilidad interobservador débil para los grados I y II de la retinopatía hipertensiva, desafortunadamente, no se pudo evaluar la reproducibilidad interobservador en el estudio, debido a que ningún paciente fue examinado en dos ocasiones por diferentes oftalmólogos. Esto impacta en los resultados presentados, en consecuencia, los resultados deben interpretarse con cuidado y la reproducción de los resultados sigue siendo necesaria.

El objetivo principal del estudio de Varghese et. al.⁷⁷ fue explorar la asociación entre la retinopatía hipertensiva y el remodelado cardíaco. Se diagnosticó retinopatía hipertensiva en 324 sujetos, de los cuales 90 tenían retinopatía de grados 3 y 4. Los pacientes con retinopatía de grados 3 y 4 tenían asociaciones significativas con evidencia electrocardiográfica de patrón de deformación del ventrículo izquierdo y agrandamiento de la aurícula izquierda, y una asociación más débil con hipertrofia ventricular izquierda según los criterios de voltaje QRS (Sokolov-Lyon). En la ecocardiografía, la retinopatía de grados 3 y 4 se asociaron significativamente con hipertrofia ventricular izquierda, agrandamiento de la aurícula izquierda y fracción de eyección ventricular izquierda reducida. Además, no se observó remodelado cardíaco en pacientes sin retinopatía y fue poco común en pacientes con retinopatía de grados 1 y 2. En conclusión, la retinopatía de grados 3 y 4 demostró una asociación significativa con el crecimiento del ventrículo izquierdo y el agrandamiento de la aurícula izquierda en el ECG, la hipertrofia ventricular izquierda y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida en la ecocardiografía, así como con la insuficiencia cardíaca⁷⁷.

Kabedi et. al.⁷⁸ estudiaron en un total de 159 sujetos hipertensos donde el grado de retinopatía se evaluó mediante oftalmoscopia directa la asociación entre la presencia de retinopatía hipertensiva y el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda como uno de sus desenlaces, donde no hubo asociación entre la retinopatía hipertensiva y la presencia o ausencia de HVI con un OR = 2,3; IC del 95%: 0,8 a 6,6, concluyendo que solo hubo una tendencia hacia un mayor riesgo de daño de órganos blanco entre los pacientes con retinopatía hipertensiva avanzada.

5.4. DESENLACES EVALUADOS POR LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se trabajó en base a 11 estudios transversales y 1 cohorte. Para el estudio de los desenlaces, 6 estudios analizaron la enfermedad coronaria utilizando angiografía coronaria y escalas de Syntax o Leadman, demostrando la presencia de enfermedad coronaria y 5 estudios analizaron la hipertrofia ventricular izquierda con ecocardiografía o electrocardiograma mediante el índice de Sokolow-Lyon. Los infartos agudos de miocardio y muertes de causa coronaria fueron registrados según los datos consignados en las historias clínicas de los respectivos estudios.

5.5. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

El riesgo de sesgo de los 12 estudios se evaluó mediante la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Se utilizó la escala NOS para estudios transversales y de cohorte, según la naturaleza de cada estudio. Luego se ingresaron los datos al programa Review Manager 5.2, herramienta extensión de la colaboración Cochrane diseñada para revisiones sistemáticas utilizando 3 secciones; selección, comparación y desenlace. En la mayoría de los estudios evaluados se concluyó que hubo una adecuada selección, comparación y desenlace obteniendo un riesgo bajo de sesgo en la NOS (Figura 2, 3 y 4).

	Selección	Comparación	Desenlace
Cheng 2018	+	+	-
Gee Hee Kim 2010	+	+	-
Habib 2019	+	+	+
J Wang 2015	+	+	+
Kabedi 2014	+	-	+
Kim 2017	+	+	+
Kolman 2016	+	+	-
McGeechan 2008	+	+	+
Shanta 2010	-	+	+
Varghese 2016	+	-	+
Wang 2017	+	+	-

Figura 2: Riesgo de sesgo de estudios transversales seleccionados

	Selección	Comparación	Desenlace
Sairenchi 2011	+	+	+

Figura 3: Riesgo de sesgo de estudio cohorte seleccionados

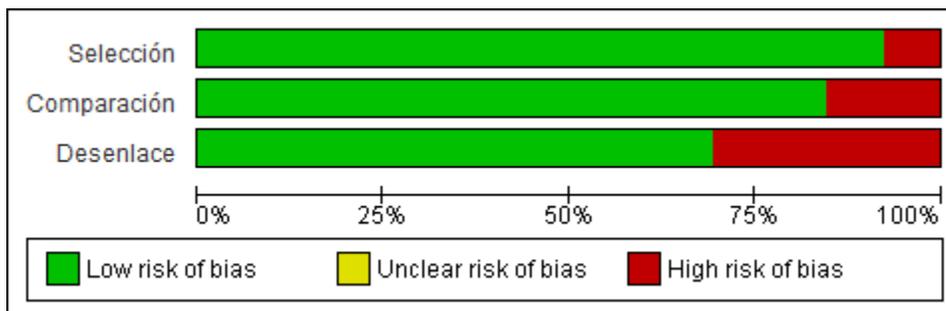


Figura 4: Resumen del riesgo de sesgo de estudios transversales seleccionados

5.6. EFECTOS GLOBALES DE DESENLACE

En el presente trabajo, los desenlaces cardio-coronarios considerados en pacientes hipertensos con signos de retinopatía hipertensiva en el examen de fondo de ojo fueron la enfermedad de la arteria coronaria, infarto agudo de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda y muerte de causa coronaria. A partir de esto, se organizaron los estudios para su síntesis cuantitativa formando 4 grupos. El primer grupo conformado por 6 estudios (de Cheng, Kim, Habib, McGeechan, Shanta y Wang), presentó heterogeneidad significativa ($I^2=70\%$); y se evaluó la enfermedad de la arteria coronaria como desenlace en pacientes hipertensos con y sin signos de retinopatía hipertensiva, donde se encontró un efecto estadísticamente significativo entre la asociación de la retinopatía hipertensiva y la enfermedad de la arteria coronaria. ($P=0,005$; OR 1,83; IC 95%: 1,20 a 2,79). (Figura 5).

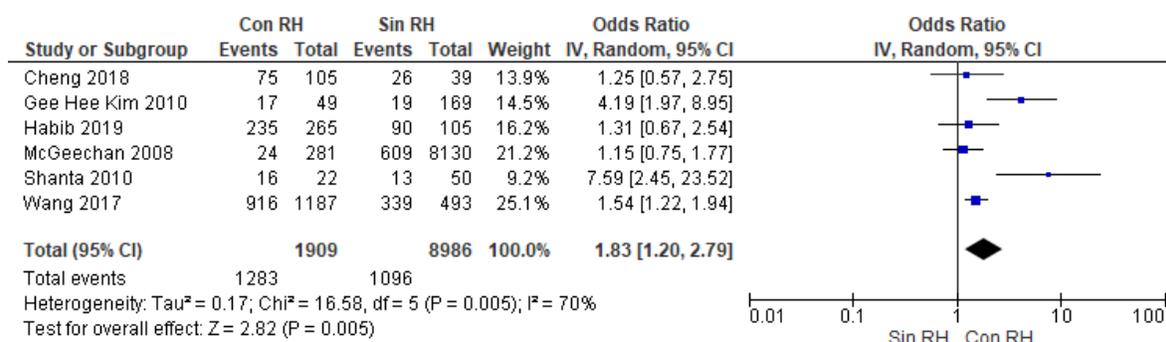


Figura 5: Metanálisis efecto de la asociación entre retinopatía hipertensiva y la enfermedad de la arteria coronaria.

En el segundo grupo, conformado por 5 estudios (de Kim, Kabedi, Kim, Kolman y Varghese) se evaluó la hipertrofia ventricular izquierda como desenlace, se encontró una heterogeneidad significativa ($I^2=83\%$), además se encontró un efecto estadísticamente significativo que asocia a la retinopatía hipertensiva con la hipertrofia ventricular izquierda ($P=0,005$; OR 2,48; IC 95%: 1,32 a 4,65) (Figura 6).

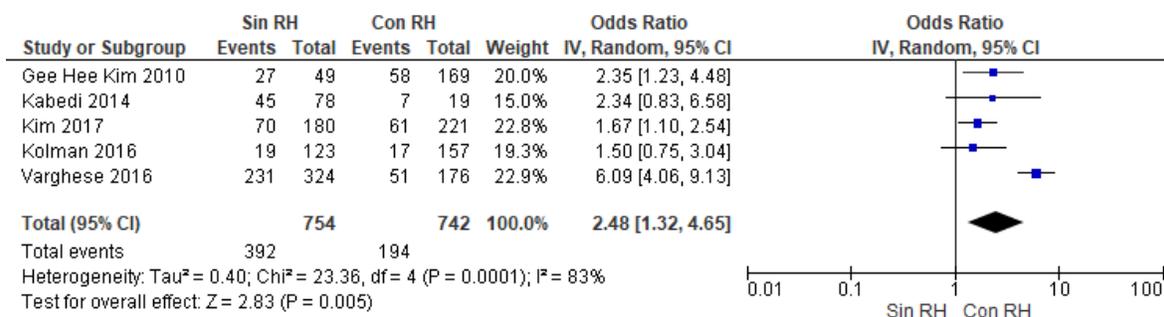


Figura 6: Metanálisis efecto de la asociación entre retinopatía hipertensiva y la hipertrofia ventricular izquierda.

Finalmente, al evaluar infarto agudo de miocardio y muerte de causa coronaria como desenlace en el tercer y cuarto grupo, respectivamente, no pudo establecerse un efecto asociativo de la retinopatía hipertensiva en el desarrollo de ambas patologías, ya que por presentar poblaciones muy heterogéneas se omitió un análisis cuantitativo de sus resultados, a pesar de presentar resultados independientes estadísticamente significativos. Con fines descriptivos y académicos se dejan los resultados en las tablas. (Figuras 7 y 8).

Study or Subgroup	Sin RH		Con RH		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Odds Ratio
J Wang 2015	20	325	3	111	0.0%	2.36	[0.69, 8.10]
Sairenchi 2011	1521	19625	2166	68265	0.0%	2.56	[2.40, 2.74]
Total (95% CI)		0		0		Not estimable	
Total events	0		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Not applicable							

Figura 7. Descripción de resultados individuales que evaluaron la asociación entre retinopatía hipertensiva e infarto agudo de miocardio.

Study or Subgroup	Sin RH		Con RH		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	Odds Ratio
J Wang 2015	20	325	3	111	0.0%	2.36	[0.69, 8.10]
Sairenchi 2011	1521	19625	2166	68265	0.0%	2.56	[2.40, 2.74]
Wong 2003	80	126	314	1022	0.0%	3.92	[2.66, 5.77]
Total (95% CI)		0		0		Not estimable	
Total events	0		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Not applicable							

Figura 8. Descripción de trabajos individuales que evaluaron la asociación entre la retinopatía hipertensiva y la muerte de causa coronaria.

5.7. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se realizó un análisis de sensibilidad de manera interna de los desenlaces enfermedad coronaria e hipertrofia aguda de miocardio, repitiendo el metanálisis de sus resultados excluyendo en cada paso uno de los estudios para determinar su consistencia, no encontrando diferencias en la dirección, magnitud del efecto y significancia estadística, concluyendo que el análisis es consistente.

5.8. EVALUACIÓN DE CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Se utilizó el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia encontrada y poder realizar las recomendaciones respectivas. Se encontraron 4 desenlaces. Enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, infarto agudo de miocardio y muerte de causa coronaria, encontrándose en las variables donde se realizó el análisis estadístico (Enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular izquierda) que la evidencia de la certeza es muy baja. Esto se atribuyó principalmente al riesgo de sesgo y a la inconsistencia e imprecisión de los estudios. (Figura 9 y 10)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con Ausencia de RH	Riesgo con Presencia de RH			
Enf. coronaria	122 por 1,000	203 por 1,000 (143 a 279)	OR 1.83 (1.20 a 2.79)	10895 (6 estudios observacionales)	⊕○○○ Muy baja

Figura 9. Resumen de los resultados para evaluar la certeza de evidencia del desenlace enfermedad coronaria, usando sistema GRADE

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con Ausencia de RH	Riesgo con Presencia de RH			
Hipertrofia ventricular izquierda	261 por 1,000	468 por 1,000 (318 a 622)	OR 2.48 (1.32 a 4.65)	1496 (5 estudios observacionales)	⊕○○○ Muy baja

Figura 10. Resumen de los resultados para evaluar la certeza de evidencia del desenlace enfermedad coronaria, usando sistema GRADE

5.9. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La alta incidencia de eventos cardiovasculares en el mundo y en el Perú, indica que existen factores de riesgo a estudiar. La vasculatura retiniana proporciona una ventana de fácil accesibilidad para evaluar la microvasculatura. Con los avances tecnológicos, la obtención de imágenes en el fondo de ojo es relativamente económico, preciso, reproducible y libre de radiación. Varios estudios han documentado la relación entre los cambios en la vasculatura retiniana relacionados a la retinopatía hipertensiva y la cardiopatía coronaria. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) 2018 establece que los pacientes con retinopatía de grado 3 y 4 tienen un alto riesgo de eventos cardiovasculares, tanto como la Sociedad Internacional de Hipertensión (WHO-ISH) 2013 y la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS) consideran la retinopatía de grados 3 y 4 como daño de órganos blanco. El Séptimo Reporte del Comité Nacional americano (JNC 7) también indica que la retinopatía (sin clasificación) es un daño de órganos blanco. Sin embargo, la ESH-ESC 2018 cuestionó la capacidad de la retinopatía de grado 1 y 2 detectada por análisis del fondo de ojo para predecir el pronóstico sobre la base de varios estudios transversales³⁵. Esos estudios transversales tenían un tamaño de muestra relativamente pequeño²⁰.

Por otro lado, la presente revisión sistemática respalda que la presencia de retinopatía hipertensiva se asocia al desarrollo de cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en la literatura (enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular izquierda), sustentado en la hipótesis planteada por los estudios previos acerca de que los procesos microvasculares coronarios pueden verse alterados en ausencia de aterosclerosis coronaria significativa, y estas alteraciones microvasculares pueden estar implicadas de forma independiente en el desarrollo de cardiopatías coronarias⁵⁵.

Se incluyeron 11 estudios para evaluar los 4 desenlaces considerados en los análisis cualitativos y cuantitativos, en los cuales se evaluaron las principales cardiopatías coronarias en pacientes con retinopatía hipertensiva.

Al agruparlos las investigaciones en estudio de acuerdo a sus desenlaces, se encontró que los más descritos en la literatura eran: Enfermedad coronaria,

hipertrofia ventricular izquierda, infarto agudo de miocardio y muerte de causa coronaria, por ello se organizaron en cuatro grupos, para la evaluación cuantitativa. El primer grupo evaluó la enfermedad coronaria como desenlace, se incluyeron seis estudios los cuales presentaron una heterogeneidad significativa ($I^2=70\%$), sin embargo, este análisis nos dio un resultado estadísticamente significativo ($P=0,005$; OR 1,83; IC 95%: 1,20 a 2,79). Se demostró una asociación entre la retinopatía hipertensiva y la enfermedad coronaria en pacientes hipertensos, por lo tanto, el estudio de fondo de ojo para el diagnóstico y clasificación de la retinopatía hipertensiva como prueba inicial en pacientes hipertensos puede permitir clasificar según su riesgo a desarrollar algún evento coronario. Nuestro resultado coincide con el de otros autores, donde las alteraciones vasculares en la retina, reflejada como signos de retinopatía, se asociaron con enfermedad coronaria macro y microvascular⁵⁴

En el segundo grupo de análisis, conformado por los estudios de Gee Hee Kim, Kabedi, Kim, Kolman, Varghese se evaluó la asociación entre la retinopatía hipertensiva y la hipertrofia ventricular izquierda como cardiopatía coronaria en pacientes hipertensos, se presentó una heterogeneidad significativa ($I^2=83\%$) siendo el resultado $P=0,005$; OR 2,48; IC 95%: 1,32 a 4,65. Estos hallazgos sugieren que el proceso fisiopatológico del daño microvascular está potencialmente relacionado con el desarrollo de la hipertrofia ventricular. Si bien los mecanismos fisiopatológicos exactos siguen sin estar claros, comparten un trasfondo hemodinámico común. Además, los biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial se han relacionado con ambas enfermedades, que tienen una participación idéntica de las vías patogénicas que implican el estrés oxidativo y la cascada hormonal renina-angiotensina⁷⁰

Los últimos desenlaces evaluados fueron infarto agudo de miocardio y muerte de causa coronaria, en estos grupo se incluyeron dos y tres estudios, respectivamente, cuyas poblaciones, instrumentos de medición de las variables o diseños no permitieron el metanálisis de sus resultados, en consecuencia no se pudo establecer un efecto estadísticamente significativo que favorezca o no la asociación

de retinopatía hipertensiva con el infarto agudo de miocardio y la muerte de causa coronaria a pesar de que los resultados independientes respaldan la hipótesis.

El presente estudio, presenta las siguientes fortalezas: El protocolo de investigación fue registrado en la base de datos PROSPERO y fue elaborado dentro del VIII CURSO TALLER DE TESIS 2021. Se realizó una búsqueda integral en las bases de datos utilizadas, sin limitación del idioma. Se evaluó la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE. Así también este estudio tiene limitaciones: Una de las principales limitaciones fue el uso de solo dos bases de datos, PubMed/Medline y Google Scholar, lo que podría generar un sesgo de localización en los estudios incluidos. Por otro lado, el grupo de estudio cuyo desenlace fue enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular izquierda tuvieron una heterogeneidad estadística entre estudios significativa ($I^2=70%$ y $I^2=83%$), a pesar de eso, se llevó a cabo el meta análisis para probar la hipótesis planteada y como objetivo académico. Para las variables infarto agudo de miocardio y muerte de causas coronarias, no se ejecutó el análisis cuantitativo por las diferencias metodológicas de los estudios incluidos, limitándose a colocar las asociaciones de manera independiente como objetivo académico. Otra de las limitaciones es que los estudios metanálisis, tienen propiamente limitaciones y sesgos, por ello se evaluaron los estudios incluidos mediante el sistema NOS, para poder tener una estimación de sesgos. Finalmente, el análisis presentado tiene una certeza de evidencia muy baja, lo que significa que de continuar ampliando la investigación es probable que los resultados cambien.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES.

Según nuestra revisión sistemática se encontró una asociación entre retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes (Enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular izquierda).

Además, se demostró la asociación estadísticamente significativa para la retinopatía hipertensiva y la enfermedad coronaria.

Se estableció también una asociación estadísticamente significativa entre la retinopatía hipertensiva y la hipertrofia ventricular izquierda.

Otra conclusión de la investigación es que no se estableció una asociación entre infarto agudo y retinopatía hipertensiva

Finalmente, no se estableció una asociación entre retinopatía hipertensiva y muerte de causa coronaria.

6.2. RECOMENDACIONES.

Se recomienda realizar estudios de mayor rigurosidad metodológica y con poblaciones heterogéneas que permitan un correcto análisis cuantitativo para establecer asociaciones de mayor potencia estadística entre retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes.

Se recomienda mejorar los estilos de vida para reducir la asociación entre retinopatía hipertensiva y enfermedad coronaria.

Se recomienda la evaluación de la vasculatura retiniana a través del fondo de ojo para determinar a los potenciales pacientes que requerirán ampliar estudios para el descarte de hipertrofia ventricular izquierda.

Se recomienda considerar al examen de fondo de ojo como parte del estudio inicial del paciente con hipertensión arterial para reducir el riesgo de muerte de dichos pacientes.

Se recomienda considerar al examen de fondo de ojo como parte del estudio inicial en el paciente hipertenso, con la finalidad de establecer un control más riguroso de sus factores de riesgo cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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*. 13 de marzo de 2004;328(7440):634-40.
2. Cheng L, Barlis P, Gibson J, Colville D, Hutchinson A, Gleeson G, et al. Microvascular retinopathy and angiographically-demonstrated coronary artery disease: A cross-sectional, observational study. *Malik RA, editor. PLoS ONE*. 8 de mayo de 2018;13(5):e0192350.
3. Lewington SCR, Qizilbash N, Peto R, Collins. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. diciembre de 2002;360(9349):1903-13.
4. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 9 de agosto de 2016;134(6):441-50.
5. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. diciembre de 2015;386(10010):2287-323.
6. Luis Segura Vega, Régulo Agustí C., Enrique Ruiz Mori. La Hipertensión Arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. *Revista Peruana de Cardiología*. 2011;
7. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. julio de 2017;70(1):1-25.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *Samet J, editor. PLoS Med*. 28 de noviembre de 2006;3(11):e442.
9. Miguel Reyes Rocha, Juan Antonio Vlásica Carlos. REGISTRO NACIONAL DE INFARTO AL MIOCARDIO III (2014). *Revista Peruana de Cardiología*. 2018;XLIV(2).
10. Cannon RO. Microvascular Angina and the Continuing Dilemma of Chest Pain With Normal Coronary Angiograms. *Journal of the American College of Cardiology*. septiembre de 2009;54(10):877-85.
11. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *Journal of the American College of Cardiology*. febrero de 1991;17(2):499-506.
12. Duncan BB. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *British Journal of Ophthalmology*. 1 de septiembre de 2002;86(9):1002-6.

13. Habib SA, Jibrán MS, Khan SB, Gul AM. Association Of Hypertensive Retinopathy With Angiographic Severity Of Coronary Artery Disease Determined By Syntax Score. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. junio de 2019;31(2):189-91.
14. Kim GH, Youn HJ, Kang S, Choi YS, Moon JI. Relation Between Grade II Hypertensive Retinopathy and Coronary Artery Disease in Treated Essential Hypertensives. *Clinical and Experimental Hypertension*. noviembre de 2010;32(7):469-73.
15. 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). *The American Journal of Cardiology*. julio de 2008;102(1):58-63.
16. Wong TY. Quantitative Retinal Venular Caliber and Risk of Cardiovascular Disease in Older Persons: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 27 de noviembre de 2006;166(21):2388.
17. Gopinath B, Chiha J, Plant AJH, Thiagalingam A, Burlutsky G, Kovoov P, et al. Associations between retinal microvascular structure and the severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. septiembre de 2014;236(1):25-30.
18. McClintic BR, McClintic JI, Bisognano JD, Block RC. The Relationship between Retinal Microvascular Abnormalities and Coronary Heart Disease: A Review. *The American Journal of Medicine*. abril de 2010;123(4):374.e1-374.e7.
19. Jibrán M, Habib S, Khan S. Hypertensive Retinopathy: A Prognostic Factor for Morbidity and Mortality after Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *J Coll Physicians Surg Pak*. 1 de marzo de 2019;29(3):205-9.
20. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, et al. Mild Retinopathy Is a Risk Factor for Cardiovascular Mortality in Japanese With and Without Hypertension: The Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 6 de diciembre de 2011;124(23):2502-11.
21. Ricardo AC, Grunwald JE, Parvathaneni S, Goodin S, Ching A, Lash JP. Retinopathy and CKD as Predictors of All-Cause and Cardiovascular Mortality: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994. *American Journal of Kidney Diseases*. agosto de 2014;64(2):198-203.
22. 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*. 6 de marzo de 2002;287(9):1153-9.
23. Wang SB, Mitchell P, Liew G, Wong TY, Phan K, Thiagalingam A, et al. A spectrum of retinal vasculature measures and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. enero de 2018;268:215-24.
24. The World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf. Accessed August 2019.

25. Díez J, Frohlich ED. A Translational Approach to Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*. enero de 2010;55(1):1-8.
26. Stanton T, Dunn FG. Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy, and Myocardial Ischemia. *Medical Clinics of North America*. enero de 2017;101(1):29-41.
27. Du Y, Plante E, Janicki JS, Brower GL. Temporal Evaluation of Cardiac Myocyte Hypertrophy and Hyperplasia in Male Rats Secondary to Chronic Volume Overload. *The American Journal of Pathology*. septiembre de 2010;177(3):1155-63.
28. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artiñano E, Etayo JC, et al. Serum Carboxy-Terminal Propeptide of Procollagen Type I Is a Marker of Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease. *Circulation*. 11 de abril de 2000;101(14):1729-35.
29. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-Dependent Regression of Myocardial Fibrosis Is Associated With Reduction of Left Ventricular Chamber Stiffness in Hypertensive Patients. *Circulation*. 28 de mayo de 2002;105(21):2512-7.
30. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Kai M, Takeshita A, Egashira K, et al. Transforming Growth Factor- β Function Blocking Prevents Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Pressure-Overloaded Rats. *Circulation*. 2 de julio de 2002;106(1):130-5.
31. Bache RJ. Effects of hypertrophy on the coronary circulation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. mayo de 1988;30(6):403-40.
32. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. septiembre de 2015;8(11):1445-53.
33. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal*. 2 de marzo de 2012;33(6):734-44.
34. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med*. 11 de marzo de 2010;362(10):886-95.
35. Cuspidi C, Sala C, Grassi G. Updated classification of hypertensive retinopathy: which role for cardiovascular risk stratification? *Journal of Hypertension*. noviembre de 2015;33(11):2204-6.
36. Konstantinidis L, Guex-Crosier Y. Hypertension and the eye. *Current Opinion in Ophthalmology*. noviembre de 2016;27(6):514-21.
37. 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 Anatomy*. abril de 2005;206(4):319-48.

38. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BEK, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *European Heart Journal*. 1 de agosto de 2007;28(16):1984-92.
39. Harjasouliha A, Raiji V, Garcia Gonzalez JM. Review of hypertensive retinopathy. *Disease-a-Month*. marzo de 2017;63(3):63-9.
40. RYAN'S RETINA. S.I.: ELSEVIER - HEALTH SCIENCE; 2022.
41. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *N Engl J Med*. 25 de noviembre de 2004;351(22):2310-7.
42. Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *The Lancet*. febrero de 2007;369(9559):425-35.
43. Downie LE, Hodgson LAB, DSylva C, McIntosh RL, Rogers SL, Connell P, et al. Hypertensive retinopathy: comparing the Keith–Wagener–Barker to a simplified classification. *Journal of Hypertension*. mayo de 2013;31(5):960-5.
44. Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *British Medical Bulletin*. 1 de enero de 2005;73-74(1):57-70.
45. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. SOME DIFFERENT TYPES OF ESSENTIAL HYPERTENSION: THEIR COURSE AND PROGNOSIS: *The American Journal of the Medical Sciences*. diciembre de 1974;268(6):336-45.
46. Luo BP, Brown GC. Update on the ocular manifestations of systemic arterial hypertension: *Current Opinion in Ophthalmology*. junio de 2004;15(3):203-10.
47. Wang S, Xu L, Jonas JB, Wong TY, Cui T, Li Y, et al. Major Eye Diseases and Risk Factors Associated with Systemic Hypertension in an Adult Chinese Population. *Ophthalmology*. diciembre de 2009;116(12):2373-80.
48. 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*. abril de 2004;35(4):837-42.
49. Ouyang Y, Shao Q, Scharf D, Jousseaume AM, Heussen FM. Retinal vessel diameter measurements by spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. abril de 2015;253(4):499-509.
50. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Revista Española de Cardiología*. febrero de 2019;72(2):160.e1-160.e78.
51. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. noviembre de 2017;390(10108):2183-93.
52. Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos. *Revista Española de Cardiología*. junio de 2020;73(6):495.e1-495.e61.

53. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. octubre de 2018;72(18):2231-64.
54. Wong TY, Cheung N, Islam FMA, Klein R, Criqui MH, Cotch MF, et al. Relation of Retinopathy to Coronary Artery Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*. 15 de noviembre de 2007;167(1):51-8.
55. Wang L, Wong TY, Sharrett AR, Klein R, Folsom AR, Jerosch-Herold M. Relationship Between Retinal Arteriolar Narrowing and Myocardial Perfusion: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. enero de 2008;51(1):119-26.
56. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BEK, Sharrett AR, Meuer SM, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality. *Ophthalmology*. mayo de 2003;110(5):933-40.
57. van den Born BJH, Hulsman CAA, Hoekstra JBL, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ*. 9 de julio de 2005;331(7508):73.
58. Shantha GPS, Srinivasan Y, Kumar AA, Salim S, Prabakhar S, Rajan AG, et al. Can retinal changes predict coronary artery disease in elderly hypertensive patients presenting with angina? *The American Journal of Emergency Medicine*. junio de 2010;28(5):617-21.
59. Witt N, Wong TY, Hughes AD, Chaturvedi N, Klein BE, Evans R, et al. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension*. mayo de 2006;47(5):975-81.
60. Goldman D, Popel AS. A computational study of the effect of capillary network anastomoses and tortuosity on oxygen transport. *J Theor Biol*. 21 de septiembre de 2000;206(2):181-94.
61. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 17 de abril de 1997;386(6626):671-4.
62. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. abril de 2000;41(5):1217-28.
63. Liew G, Wang JJ. Manifestaciones vasculares retinianas: ¿reflejan el estado del corazón? *Revista Española de Cardiología*. junio de 2011;64(6):515-21.
64. 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*. 1 de noviembre de 2006;92(11):1583-7.
65. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. febrero de 2006;47(3):S21-9.
66. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CNB, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, et al. Abnormal Myocardial Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Women with Chest Pain but Normal Coronary Angiograms. *N Engl J Med*. 23 de marzo de 2000;342(12):829-35.

67. Kim Y, Cho JS, Cho W kyung, Yoon HE, Hong YA, Chang YK, et al. Retinopathy and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: Interrelationship and impact on clinical outcomes. *International Journal of Cardiology*. diciembre de 2017;249:372-6.
68. 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. *American Journal of Hypertension*. 1 de marzo de 2008;21(3):352-9.
69. Wong TY. Retinopathy and Risk of Congestive Heart Failure. *JAMA*. 5 de enero de 2005;293(1):63.
70. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. julio de 2010;2(7):247-57.
71. Wong CW, Lamoureux EL, Cheng CY, Cheung GCM, Tai ES, Wong TY, et al. Increased Burden of Vision Impairment and Eye Diseases in Persons with Chronic Kidney Disease — A Population-Based Study. *EBioMedicine*. marzo de 2016;5:193-7.
72. Wang J, Zhao M, Li S j, Wang D z. Retinal artery lesions and long-term outcome in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Eye*. mayo de 2015;29(5):643-8.
73. Kolman SAM, van Sijl AM, van der Sluijs FA, van de Ree MA. Consideration of hypertensive retinopathy as an important end-organ damage in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. febrero de 2017;31(2):121-5.
74. Yucel O. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension. *Med Sci Monit*. 2014;20:78-82.
75. Coban E, Nizam I, Topal C, Akar Y. The Association of Low-Grade Systemic Inflammation with Hypertensive Retinopathy. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1 de diciembre de 2010;32(8):528-31.
76. Coban E, Alkan E, Altuntas S, Akar Y. Serum ferritin levels correlate with hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit*. febrero de 2010;16(2):CR92-95.
77. Varghese M, Adhyapak SM, Thomas T, Sunder M, Varghese K. The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodelling in systemic hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. agosto de 2016;10(4):224-30.
78. Kabedi NN, Mwanza JC, Lepira FB, Kayembe TK, Kayembe DL. Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients : cardiovascular topic. *CVJA*. 4 de noviembre de 2014;25(5):228-32.

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Unidad de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “RETINOPATÍA HIPERTENSIVA ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CORONARIAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS” que presenta el SR. Diego Rubén Olivas Valencia DNI 47273133 para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Mg. José Manuel Vela Ruiz
ASESOR DE TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huanán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
Formamos tesis para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Diego Rubén Olivas Valencia, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

JOSÉ MANUEL VELA
RUÍZ

José Manuel Vela Ruiz

Lima, 10 de Octubre de 2021

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero



Oficio Electrónico N° 2216-2021-FMH-D

Lima, 28 de octubre de 2021

Señor
DIEGO RUBÉN OLIVAS VALENCIA
Presente.

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "RETINOPATÍA HIPERTENSIVA ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CORONARIAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS", desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentado ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 21 de octubre de 2021.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.



Mg. Hilda Jurupe Chico
Secretaría Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

Av. Remartín 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco Central 7 015-0000 / Anexo: 8018

Línea 33 - Perú | www.urp.edu.pe/medicina

ANEXO 4: CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

**COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**



CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

**Título: "RETINOPATÍA HIPERTENSIVA ASOCIADA A
CARDIOPATÍASCORONARIAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS."**

Investigador:

Diego Rubén Olivas Valencia

Código del Comité: PG-77-021

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría EXENTO DE REVISIÓN por un período de 1 año.

Exhortamos al investigador (a) la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 10 de Noviembre del 2021

Dra. Sonia Indacochea Cáceda
Presidente del Comité de Etica de Investigación

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

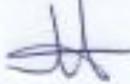
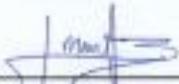
Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "RETINOPATÍA HIPERTENSIVA ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CORONARIAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS" que presenta el señor DIEGO RUBÉN OLIVAS VALENCIA para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CORONARIAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis

 Mg. Victor Vera Ponce PRESIDENTE
 Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas JURADO
 MC. Rafael Pichardo Rodriguez JURADO

 Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas Director de Tesis
 Mg. Manuel Vela Ruiz Asesor de Tesis

Lima, 17 de Mayo de 2022

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 11-dic-2021 23:39 -05
Identificador: 1727922815
Número de palabras: 13393
Entregado: 1

TESTIS DIEGO OLIVAS RETINOPATÍA HIPERTENSIVA Por Diego Olivás
Valencia

Índice de similitud 9%	Similitud según fuente Internet Sources: 9% Publicaciones: 1% Trabajos del estudiante: 1%
---	--

2% match (Internet desde 20-may-2020)
<https://www.msdlinplus.gov/spanish/ency/article/003881.htm>

2% match ()
Alarcón Ruiz, Christopher Alexander. "Efectos de herramientas de ayuda para toma de decisiones compartidas en pacientes con depresión: revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados", "Universidad Ricardo Palma", 2020

1% match (Internet desde 12-nov-2020)
<https://doc.pub/documents/goldman-cscl-tratado-de-medicina-interna-25a-edicion-5ng9kksqz9ly>

1% match (Internet desde 19-jul-2021)
<https://drafrancysmoreno.com/enfermedad-coronaria/>

1% match (Internet desde 12-mar-2021)
<https://dokumen.pub/tratado-de-medicina-cardiovascular-3a-edicion.html>

1% match (Internet desde 17-jul-2020)
<http://repositorio.uccsp.edu.ec/bitstream/3317/10489/1/T-UCSG-PRE-MED-668.pdf>

1% match (Internet desde 13-dic-2020)
<https://es.scribd.com/document/376354424/Libro03-Decisiones-Cly-t-en-El-p-Hipertenso>

1% match (Internet desde 06-oct-2015)
http://orados.usal.es/jspui/bitstream/10366/121206/3/DM_ParraSanchezJavier_Tesis.pdf

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

DIEGO RUBEN OLIVAS VALENCIA

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**RETINOPATÍA HIPERTENSIVA ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CORONARIAS.
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS.**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 13 de enero de 2022

DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
Director del Curso Taller de Tesis



Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano
Decano (e)

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	VARIABLES	Tipo de estudio
RETINOPATÍA HIPERTENSIVA ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CORONARIAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS	¿Cuál es la asociación entre la retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en estudios analíticos?	<p>General Realizar una revisión sistemática para identificar la asociación entre retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes.</p> <p>Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la asociación entre la retinopatía hipertensiva y la enfermedad coronaria. - Establecer la asociación entre la retinopatía hipertensiva y el infarto agudo de miocardio. - Determinar la asociación entre la retinopatía hipertensiva y la hipertrofia ventricular izquierda. - Establecer la asociación entre la retinopatía hipertensiva y la muerte de causas coronarias. 	<p>General: Existe asociación entre la retinopatía hipertensiva y las cardiopatías coronarias más frecuentes descritas en los estudios incluidos.</p> <p>Específicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La retinopatía hipertensiva se asocia a enfermedad coronaria. - La retinopatía hipertensiva tiene asociación con la hipertrofia ventricular izquierda - La retinopatía hipertensiva se asocia con el infarto agudo de miocardio. - La retinopatía hipertensiva tiene asociación con la muerte de causa coronaria. 	<p>Dependiente: Cardiopatías coronarias: Enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, infarto agudo de miocardio, muerte de causa coronaria.</p> <p>Independiente: Retinopatía hipertensiva</p>	Revisión sistemática y metanálisis

ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Tabla1. Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Naturaleza de variable	Formas de medición	Escala de medición	Indicador	Valores	Instrumentos
Autor	Número de años del paciente al momento de su hospitalización.	Cualitativa	Indirecta	Nominal.	Artículo incluido en la revisión sistemática	Apellido del primer autor registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos COCHRANE
Año de publicación	Año en el cual el artículo fue publicado	Cualitativa	Indirecta	Nominal.	Artículo incluido en la revisión sistemática	Año de publicación registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos COCHRANE
País	Territorio constituido en estado soberano	Cualitativa	Indirecta	Nominal.	Artículo incluido en la revisión sistemática	País de filiación del primer autor registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos COCHRANE
Diseño de estudio	Estrategia o plan utilizado para responder pregunta de investigación	Cualitativa	Indirecta	Nominal.	Artículo incluido en la revisión sistemática	Transversal o cohorte	Ficha de obtención de datos COCHRANE
Población	Conjunto de individuos a estudiar	Cualitativa	Indirecta	Nominal.	Artículo incluido en la revisión sistemática	Cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión	Ficha de obtención de datos COCHRANE
Retinopatía hipertensiva	Daño a la retina a causa de la presión sanguínea alta que provoca cambios en la microvasculatura de la retina	Cualitativa	Indirecta	Nominal	Con RH/Sin RH	Grados de retinopatía hipertensiva: I, II, III, IV.	Ficha de obtención de datos COCHRANE
Cardiopatías coronarias	Estrechamiento de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre y oxígeno al corazón.	Cualitativa	Indirecta	Nominal	Si/No	-Enfermedad coronaria. -Hipertrofia ventricular izquierda -Infarto agudo de miocardio -Muerte por cardiopatías coronarias	Ficha de obtención de datos COCHRANE

ANEXO 10: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

PUBMED:

P: ("Hypertension"[MeSH] OR "Hypertension"[TIAB])

E: ("Hypertensive Retinopathy"[MeSH] OR "Hypertensive Retinopathy"[TIAB] OR "Hypertensive Retinopathies"[TIAB] OR "Retinopathies, Hypertensive"[TIAB] OR "Retinopathy, Hypertensive"[TIAB])

O: ("Coronary Disease"[MeSH] OR "Coronary Disease"[TIAB] OR Coronary Disease[TIAB] OR "Disease, Coronary"[TIAB] OR "Coronary Heart Disease"[TIAB] OR "Disease, Coronary Heart"[TIAB] OR "Heart Disease, Coronary"[TIAB] OR "Myocardial Ischemia"[MeSH] OR "Myocardial Ischemia"[TIAB] OR "Ischemic Heart Disease"[TIAB] OR "Disease, Ischemic Heart"[TIAB] OR "Left Ventricular Hypertrophy"[MeSH] OR "Left Ventricular Hypertrophy"[TIAB] OR "Hypertrophy, Left Ventricular"[TIAB] OR "Ventricular Hypertrophy, Left"[TIAB] OR "Myocardial Infarction"[MeSH] OR "Myocardial Infarction"[TIAB] OR "Infarction, Myocardial"[TIAB] OR "Heart Attack"[TIAB] OR "Infarction, Myocardial"[TIAB] OR "Infarct, Myocardial"[TIAB] OR "death"[TIAB] OR "Myocardial Infarct"[TIAB])

GOOGLE SCHOLAR:

"hypertensive retinopathy" AND infarto OR infarction OR muerte OR death OR "enfermedad coronaria" OR "coronary disease" -diabetes -cerebral -infarction -renal -kidney -neonatal -pregnancy

ANEXO 11: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

COCHRANE QT-RB GROUP

Data collection form for intervention reviews: RCTs and non-RCTs

Version 3, April 2014 *Replace or delete all text in pink. Modify as necessary before use.*

This form can be used as a guide for developing your own data extraction form. Sections can be expanded and added, and irrelevant sections can be removed. It is difficult to design a single form that meets the needs of all reviews, so it is important to consider carefully the information you need to collect, and design your form accordingly. Information included on this form should be comprehensive, and may be used in the text of your review, 'Characteristics of included studies' table, risk of bias assessment, and statistical analysis.

Using this form, or an adaptation of it, will help you to meet [MDCR standards](#) for collecting and reporting information about studies for your review, and analysing their results (see MDCR standards C43 to C55; R41 to R45).

Notes on using data extraction forms:

- Be consistent in the order and style you use to describe the information for each report.
- Record any missing information as unclear or not described, to make it clear that the information was not found in the study report(s), not that you forgot to extract it.
- Include any instructions and decision rules on the data collection form, or in an accompanying document. It is important to practice using the form and give training to any other authors using the form.

Review title or ID	
Study ID (<i>surname of first author and year first full report of study was published e.g., Smith 2001</i>)	
Report ID	
Report ID of other reports of this study including errata or retractions	
Notes	

General information

Date form completed (<i>dd/mm/yyyy</i>)	
Name/ID of person extracting data	
Reference citation	

INCLUDE <input type="checkbox"/>	EXCLUDE <input type="checkbox"/>
Reason for exclusion	
NOTES:	

DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW

Characteristics of included studies

Methods

	Descriptions as stated in report/paper	Location in text or source (pg & §/fig/table/other)
Aim of study (e.g. efficacy, equivalence, pragmatic)		
Design (e.g. parallel, crossover, non-RCT)		
Unit of allocation (by individuals, cluster/groups or body parts)		
Start date		
End date		
Duration of participation (from recruitment to last follow-up)		
Ethical approval needed/ obtained for study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	

Participants

	Description <i>Include comparative information for each intervention or comparison group if available</i>	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
Population description <i>(from which study participants are drawn)</i>		
Setting <i>(including location and social context)</i>		
Inclusion criteria		
Exclusion criteria		
Method of recruitment of participants <i>(e.g. phone, mail, clinic patients)</i>		
Informed consent obtained	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Total no. randomized <i>(or total pop. at start of study for NRCTs)</i>		
Clusters <i>(if applicable, no., type, no. people per cluster)</i>		
Baseline imbalances		
Withdrawals and exclusions <i>(if not provided below by outcome)</i>		
Age		
Sex		
Race/Ethnicity		
Severity of illness		
Co-morbidities		

Other relevant sociodemographics		
Subgroups measure		
Subgroups reported		
Notes:		

ANEXO 12: FICHA DE EVALUACIÓN DE SESGO NOS-ESTUDIOS TRANSVERSALES

PA Modesti et al.
Panethnic differences in blood pressure in europe: a systematic review and meta-analysis.
SI Text

SI Text NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (adapted for cross sectional studies)

Selection: (Maximum 5 stars)

- 1) Representativeness of the sample:
 - a) Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
 - b) Somewhat representative of the average in the target population. * (non-random sampling)
 - c) Selected group of users.
 - d) No description of the sampling strategy.
- 2) Sample size:
 - a) Justified and satisfactory. *
 - b) Not justified.
- 3) Non-respondents:
 - a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. *
 - b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
 - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.
- 4) Ascertainment of the exposure (risk factor):
 - a) Validated measurement tool. **
 - b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.*
 - c) No description of the measurement tool.

Comparability: (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
 - a) The study controls for the most important factor (select one). *
 - b) The study control for any additional factor. *

Outcome: (Maximum 3 stars)

- 1) Assessment of the outcome:
 - a) Independent blind assessment. **
 - b) Record linkage. **
 - c) Self report. *
 - d) No description.
- 2) Statistical test:
 - a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

PA Modesti et al.
Panethnic differences in blood pressure in europe: a systematic review and meta-analysis.
S1 Text

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort studies to perform a quality assessment of cross-sectional studies for the systematic review, "Are Healthcare Workers' Intentions to Vaccinate Related to their Knowledge, Beliefs and Attitudes? A Systematic Review".

We have not selected one factor that is the most important for comparability, because the variables are not the same in each study. Thus, the principal factor should be identified for each study.

In our scale, we have specifically assigned one star for self-reported outcomes, because our study measures the intention to vaccinate. Two stars are given to the studies that assess the outcome with independent blind observers or with vaccination records, because these methods measure the practice of vaccination, which is the result of true intention.

ANEXO 13: FICHA DE EVALUACIÓN DE SESGO NOS-ESTUDIOS COHORTE

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO 14. TABLA DE CRITERIOS PRISMA



PRISMA 2009 Checklist (Spanish version - versión española)

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metanálisis o ambos.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metanálisis).	
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metanálisis.	



PRISMA 2009 Checklist (Spanish version - versión española)

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metaregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados .	
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metaregresión [ver ítem 16]).	
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Para más información, visite: www.prisma-statement.org.