

Estudio comparativo del impacto de la dieta frente a pravastatina en los centros de análisis cromático del área 19 de Brodman, mediante el análisis computarizado cromático (Estudio CARDIOCOLOUR)

Antonio Alcalá^a, Miguel Morell^a y Francisca Rius^b

^aDepartamento de Bioquímica Clínica y Biología Molecular. ^bDepartamento de Bioestadística Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. España.

Introducción y objetivos. La hipercolesterolemia origina importantes cambios neurodegenerativos en el córtex cerebral, lo que se traduce en un fallo en la visión cromática, en las neuronas del área 19 de Brodman. Numerosos estudios de intervención terapéutica para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria apoyan una reducción de los acontecimientos cardíacos con la reducción en el colesterol total o el cLDL. Nuestro objetivo fue elucidar los efectos de la dieta y un inhibidor de la HMG-CoA (pravastatina) sobre la visión de los colores, pero también sobre las cifras plasmáticas de colesterol, y correlacionar ambos efectos, mediante el análisis computarizado cromático (ACC).

Pacientes y métodos. Estudiamos a 191 pacientes normotensos (133 varones y 58 mujeres), con valores de colesterol total plasmático por encima de 200 mg/dl. Un total de 70 de estos pacientes fue tratado con la dieta paso II de la American Heart Association durante 6 meses. Los restantes 121 fueron tratados con pravastatina, 61 a dosis de 10 mg y los otros 60 con 40 mg. Fueron examinados mediante ACC, descartando previamente cualquier enfermedad sistémica u oftalmológica.

Resultados. Se logró una recuperación de la visión cromática de hasta el 23% con dieta, del 38% con 10 mg/día de pravastatina y del 92% con 40 mg/día de pravastatina ($p < 0,001$).

Conclusiones. El estudio determina una fuerte asociación entre la intervención terapéutica, con dieta o con pravastatina y la mejoría de la visión cromática.

Palabras clave: Test. Colesterol. Enfermedad coronaria. Sistema nervioso. Estudio aleatorio.

Comparative Study of the Impact of Diet Versus Pravastatin on Color Vision in Brodman Area 19 Detected by Computerized Chromatic Analysis (CARDIOCOLOUR Study)

Introduction and objectives. Hypercholesterolemia causes important neurodegenerative changes in the cerebral cortex, which are manifested by defects in the color perception by the neurons of Brodman area 19. Extensive interventional epidemiological data from both primary and secondary-prevention clinical trials indicate that cardiac ischemic events decrease when total cholesterol or LDL-C is reduced. Our goal was to elucidate the effects of diet compared with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor (pravastatin) on color perception using computerized chromatic analysis (CCA) and plasma cholesterol levels.

Patients and methods. We studied 191 normotensive patients (133 men and 58 women) with pre-study plasma cholesterol levels in excess of 200 mg/dl. Seventy of these patients were treated with the American Heart Association Step II diet for six months. The remaining 121 were treated with pravastatin, 61 patients with 10 mg and 60 patients with 40 mg. They were examined by CCA after excluding any general or ophthalmological pathology.

Results. Chromatic vision recovered by 23% with diet, 38% with pravastatin 10 mg and 92% with pravastatin 40 mg.

Conclusions. This study confirmed a strong association between therapeutic intervention with either diet or pravastatin and improved color vision.

Key words: Test. Cholesterol. Coronary artery disease. Nervous system. Randomized study.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

00Correspondencia: Dr. A. Alcalá Malavé. Liborio García, 8, 2.º piso. 29005 Málaga. Correo electrónico: gla127@teleline.es

Recibido el 12 de febrero de 2002. Aceptado para su publicación el 21 de julio de 2002.

INTRODUCCIÓN

La identificación de factores de riesgo para evaluar los cambios degenerativos de la corteza cerebral, que conducen a distintos tipos de demencia^{1,2} o deterioros cognitivos³ en modelos experimentales, ha constituido

ABREVIATURAS

ACC: análisis computarizado cromático.
db: decibelios.

un importante avance en su prevención al intentar establecer mecanismos de control sobre éstos⁴. Uno de estos factores de riesgo ya identificados que origina importantes cambios neurodegenerativos es la hipercolesterolemia² que, condicionada genéticamente, induce en el sistema nervioso central un fallo del sistema colinérgico, que traduce un fallo en la biología molecular de las neuronas del córtex cerebral^{5,6}. La hipercolesterolemia produce un fallo en la visión cromática⁷ y este fallo puede actuar como indicador precoz de riesgo cardiovascular, asociado a aquélla. La visión cromática es la más elevada función visual, sólo poseída por primates y humanos, y es analizada y asociada

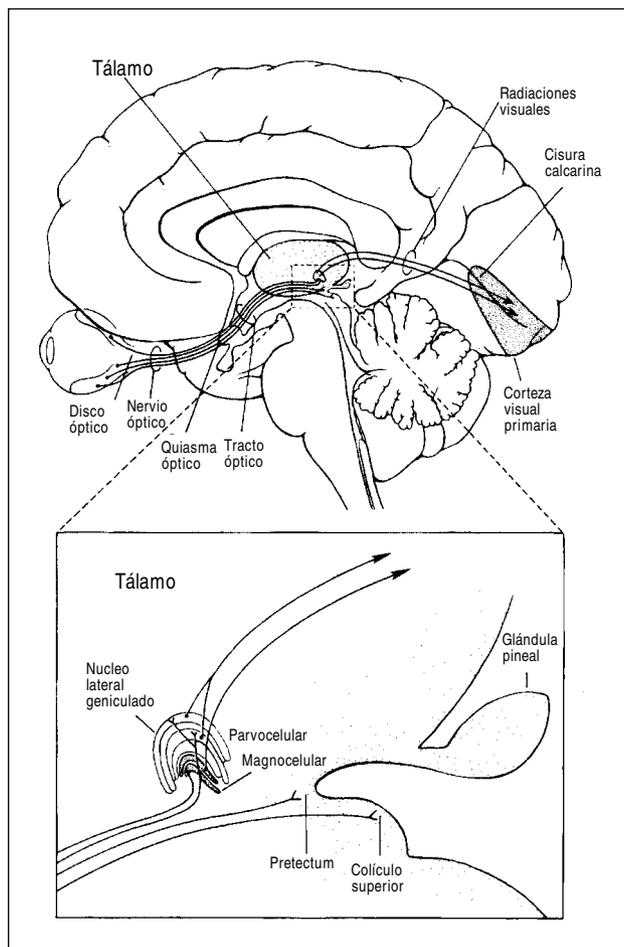


Fig. 1. En el dibujo se observa un corte lateral del cerebro, donde se clarifica el recorrido total de la vía óptica, desde la retina (5% del recorrido) hasta el córtex cerebral de las áreas 17, 18 y 19 de Brodman. La ampliación en la zona media pone de manifiesto el tejido parvocelular (*p-channel*), responsable de la transmisión del color, la luz y la alta sensibilidad al contraste. Reproducido con permiso de Kandel & Schwartz, de *Principles of Neuroscience* (3rd ed.). Elsevier.

en última instancia por las áreas 17, 18 y 19 de la corteza cerebral⁷. La hipercolesterolemia, además, es uno de los principales factores de riesgo modificables. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor⁸ y la existencia de una relación causal continua y gradual entre la concentración plasmática de colesterol y la mortalidad por cardiopatía coronaria^{8,9}.

El objetivo de este estudio fue elucidar los efectos de la intervención dietética y farmacológica sobre las mencionadas áreas cerebrales (figs. 1-3) y extraer conclusiones en un grupo extenso de pacientes, sin historia de enfermedad cardiovascular, así como comprobar la potencia de una y otra en la mejoría de la visión cromática. La verificación de mejorías sustanciales de la actividad de la corteza cerebral encargada de la visión de los colores permitiría establecer la correlación defi-

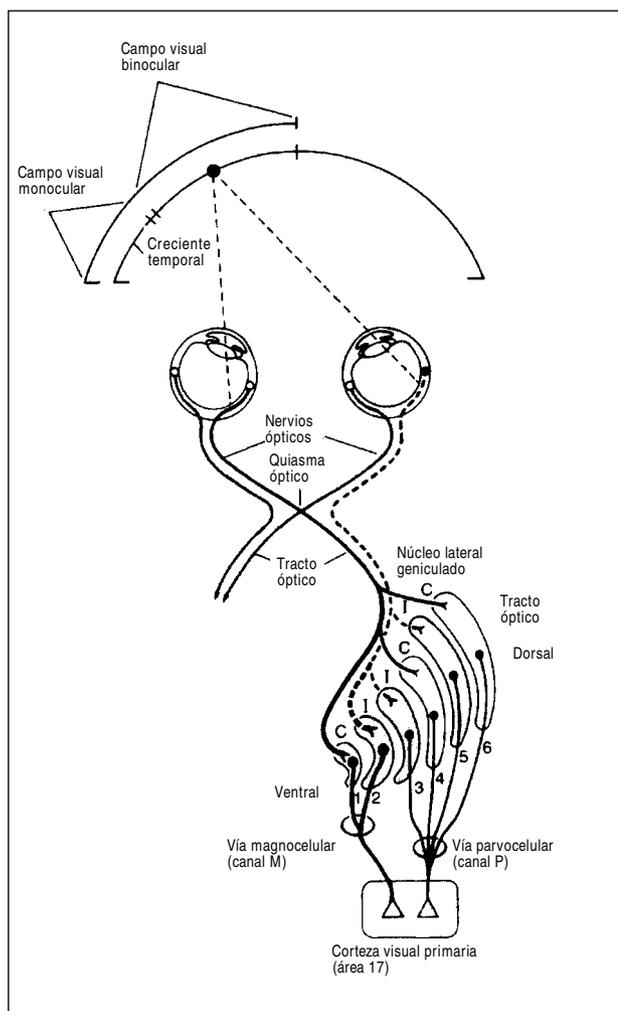


Fig. 2. En el dibujo se aprecia un corte en sentido anteroposterior y desde arriba, donde se comprueban las conexiones sinápticas sobre la vía parvocelular (*p-channel*). La integridad de estas conexiones es susceptible a la intervención terapéutica. La mejoría de la función metabólica celular conlleva una recuperación de la visión de los colores. Reproducido con permiso de Kandel & Schwartz, de *Principles of Neuroscience*. (3rd ed.). Elsevier.

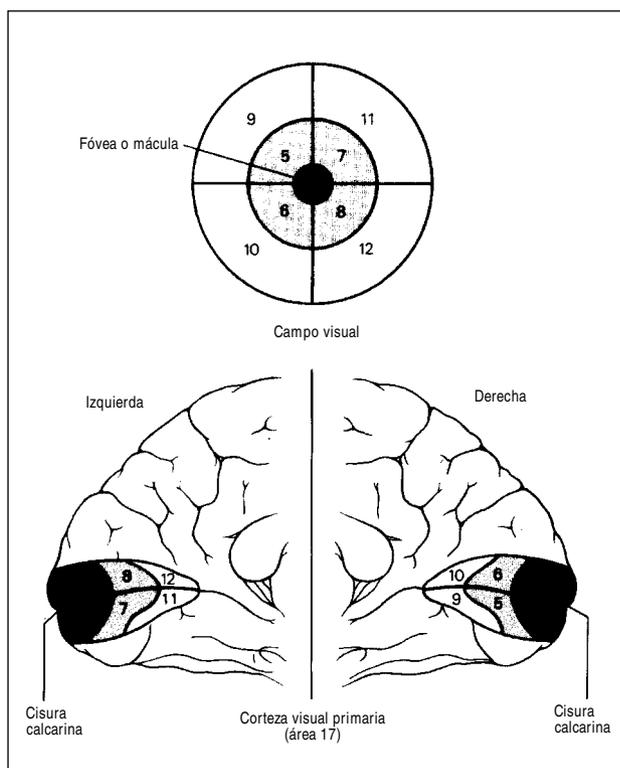


Fig. 3. En el dibujo se aprecia una visión posterior del córtex occipital. Esta zona, según el autor, tiene un valor añadido porque, además de su función principal (la visual), podría actuar como sensor específico y sensible del riesgo cardiovascular asociado a la hipercolesterolemia. Reproducido con permiso de Kandel & Schwartz de *Principles of Neuroscience*. (3rd ed.). Elsevier.

nitiva entre los valores de colesterol plasmático y los circuitos bioeléctricos neuronales corticales, pero también la corroboración del papel neuroprotector de las estatinas^{10,11}. Para este fin, nos centramos en el análisis computarizado de la visión cromática (ACC)⁷, buscando la mínima saturación percibida de estos cuatro colores: amarillo, rojo, verde y azul, por separado, en cada uno de los sujetos explorados para cada una de las intervenciones terapéuticas (fig. 4). La pravastatina fue elegida como inhibidor de la HMG-CoA reductasa, por ser una de las más extensamente estudiadas por la medicina clínica⁸, la de menor interacción farmacológica y la mejor tolerada⁹.

PACIENTES Y MÉTODOS

El trabajo se centró en el estudio consecutivo de 308 sujetos, con consentimiento informado por parte de los mismos. Se procedió con una asignación aleatoria, de grupos paralelos, para cada una de las intervenciones terapéuticas, de 6 meses de duración. El proceso de asignación aleatoria se llevó a cabo mediante un programa informático realizado en la unidad docente del Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Málaga, cuya función es asignar números

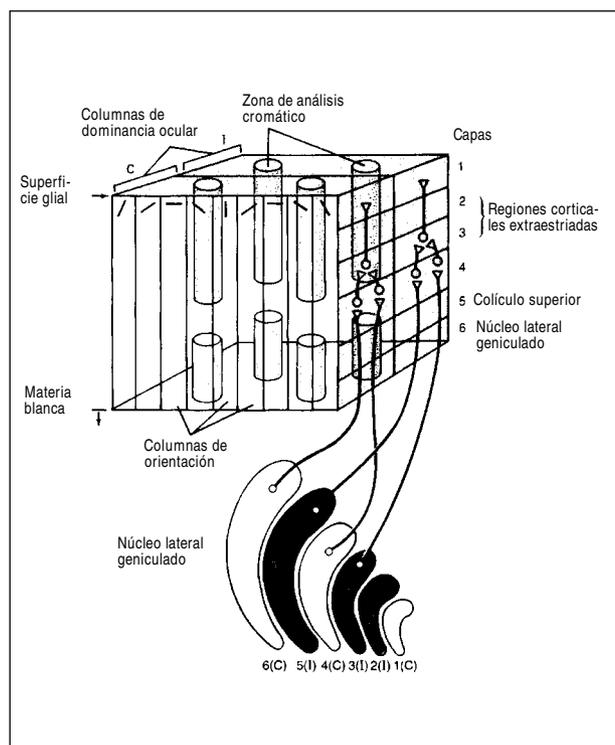


Fig. 4. En el dibujo se observa la estructura tisular y sináptica de las capas del córtex visual. Las estructuras, denominadas Blobs, son los centros corticales receptores del sistema parvocelular, que analizan el color y confieren la saturación con la que el sujeto ve finalmente cada uno de los colores. Reproducido con permiso de Kandel & Schwartz de *Principles of Neuroscience*. (3rd ed.). Elsevier.

aleatorios.

Los individuos incluidos en el estudio fueron visitados a intervalo trimestral para verificar en cada ocasión el cumplimiento de las medidas dietéticas o la ingesta de pravastatina. En cada una de estas visitas se efectuó una exploración física completa a cargo de un médico, y otra exploración oftalmológica que completó un oftalmólogo. En el primer trimestre fueron excluidos 85 sujetos, 78 por escaso cumplimiento (92%) y seis por enfermedades concomitantes oftalmológicas. En el segundo y definitivo trimestre fueron excluidos 32 pacientes, 17 por escaso cumplimiento (54%), ocho por enfermedades oftalmológicas y cinco por distintas afecciones sistémicas. En el grupo de 40 mg de pravastatina, dos sujetos abandonaron el estudio por efectos adversos, uno de ellos por migraña y otro por dolor abdominal. Por tanto, entre el primer y el segundo trimestre en total 117 sujetos fueron eliminados del estudio. Finalmente, 191 de los 308 iniciales (133 varones y 58 mujeres, con rango de edad entre 37 y 66 años) superaron todos los controles y de esta muestra se derivaron los resultados estadísticos.

Un total de 70 de estos pacientes fue sometido a la dieta paso II de la American Heart Association (AHA) durante 6 meses. La dieta consiste en reducir la grasa

total a < 30% de las calorías diarias, hidratos de carbono al 55% o más, proteínas al 15% o más y colesterol < 200 mg/día. Ésta fue la dieta seguida por el grupo donde sólo se incluyeron medidas de tipo alimentario.

Un total de 61 sujetos recibió tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, la pravastatina, a dosis de 10 mg por la noche durante 6 meses previa dieta paso I de la AHA durante 45 días antes de comenzar el tratamiento.

Por último, 60 sujetos fueron tratados con pravastatina a dosis de 40 mg/día por la noche durante 6 meses, previa dieta paso I de la AHA, 45 días antes y también durante el tratamiento.

La dieta paso I de la AHA consiste en reducir la grasa total a < 30% de las calorías diarias, colesterol < 300 mg/día, sodio < 2.400 g/día, hidratos de carbono al 55-60% del total de calorías y proteínas al 10%.

Ninguno de estos pacientes tenía evidencia clínica o analítica de ninguna enfermedad respiratoria, endocrina, hepática, renal o hematológica. El 93,5% estaba en sobrepeso y el 6,5% en índice de masa corporal calificado como de obesidad. Los criterios de exclusión fueron discromatopsias congénitas o adquiridas, diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis hepática, angina de pecho o infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares (ACV), excesiva ingesta de alcohol, tratamiento farmacológico hipolipemiante estrógenos, corticoides, inmunodepresores y tabaquismo. La presión arterial fue medida antes de iniciar el protocolo de estudio por esfigmomanometría por técnicas estándar, después de que cada paciente hubiera estado sentado durante 5 minutos. Cada medida de presión arterial fue la media aritmética de 3 medidas.

Procedimientos

Los parámetros de bioquímica clínica fueron obtenidos de acuerdo con las recomendaciones de la European Atherosclerosis Society. Las muestras de sangre fueron obtenidas tras un período de ayuno de 12 h, después de una cena ligera. El colesterol total se midió usando el método enzimático CHOD-PAP (Boehringer Mannheim, Alemania)¹². Los triglicéridos se midieron por métodos enzimáticos GPO-PAP (Boehringer Mannheim, Alemania)¹³. El cHDL fue medido por métodos de precipitación de heparina cálcica (Boehringer Mannheim, Alemania)¹⁴. Las tomas de glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, GOT, GPT y GGT fueron obtenidas por procedimientos de rutina clínica y analizadas por un analizador automático (Hitachi 704, Boehringer Mannheim, Alemania).

Protocolo de estudio oftalmológico

En primer lugar, se realizó una exhaustiva inspección externa de sujetos que presentaran enfermedad

palpebral tipo ptosis, cejas prominentes o apéndices nasales suficientemente grandes como para producir defectos de campo visual, superiores, inferiores, temporales o nasales. Posteriormente, se exploró la vía pupilar^{15,16}, buscando defectos aferentes o deferentes, congénitos o iatrogénicos de esta vía.

Tras conseguir midriasis máxima con tropicamida al 1%¹⁷, se utilizó el oftalmoscopio binocular indirecto de Keeler para explorar la retina central y periférica¹⁷ y la lente de 90 Dp¹⁸ de Nikon, para detalles del polo posterior.

Se observó cualquier alteración de la morfología de papila óptica, cualquier alteración vascular retiniana y cualquier alteración del parénquima retiniano. Todo ello descartando previamente cualquier enfermedad vítrea¹⁹.

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

Se realizaron tres medidas de presión intraocular sobre cada ojo usando el tonómetro de Goldman¹⁸, hallando la media aritmética en mmHg. Todo ello tras haber verificado su precisión con tres tonómetros más del mismo tipo. Ante una presión mayor de 21 mmHg, o menor, pero con excavación papilar y/o defectos campimétricos y excavación papilar susceptible de ser considerada como glaucoma de baja tensión²¹, el paciente quedaba excluido del estudio.

Todas las pruebas practicadas no tienen valor alguno (o al menos muy escaso) si el paciente padece alguna discromatopsia adquirida o congénita, o no lleva perfectamente corregida su ametropía, si la hubiere²². Para este fin se procedió excluyendo a todo sujeto discromatópsico. Para corregir las ametropías, se utilizó una esquiastropía, oftalmometría con Javal, y se le practicó refractometría con el automático de Canon. Se utilizaron los optotipos de Snellen. Se consideró que el paciente alcanzaba su refracción óptima al dar unidad de visión $\pm 0,2$. Si la visión que se alcanzaba era < 0,7 o, por la razón que fuere, tenía un defecto refractario moderado que pudiera incidir en las pruebas, bien por escotomas refractarios, lesiones miópicas o debido a los angioescotomas típicos de los pacientes hipermétropes, el paciente era eliminado del estudio.

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

Análisis computarizado de la visión cromática

Se realizó sobre el analizador Humphrey 640 de

TABLA 1. Parámetros lipídicos antes y después de la intervención con incremento-decremento expresado en porcentaje después de la intervención (%)

	Dieta paso II AHA			Pravastatina 10 mg			Pravastatina 40 mg		
	Basal n	Intervención n (% cambio)	p	Basal n	Intervención n (% cambio)	p	Basal n	Intervención n (% cambio)	p
Colesterol total (mg/dl)	255 ± 32	227 ± 28 (-11)	0,001	240 ± 21	199 ± 19 (-17)	0,001	250 ± 30	165 ± 15 (-33)	0,001
HDL	53 ± 11	57 ± 9 (+7,6)	0,001	53 ± 11	58 ± 5 (+10)	0,001	52 ± 11	56 ± 9 (+9)	0,001
LDL	178 ± 36	150 ± 32 (-16)	0,001	163 ± 30	123 ± 28 (-24)	0,001	173 ± 38	88 ± 23 (-49)	0,001
Triglicéridos	120 ± 44	98 ± 35 (-18)	0,001	122 ± 36	113 ± 36 (-8,5)	0,001	120 ± 43	109 ± 43 (-10)	0,001

TABLA 2. Valores iniciales del análisis computarizado cromático antes y después de la intervención terapéutica, expresados en decibelios con la normalización de los parámetros de visión cromática del ACC expresados en %

	Dieta Step II AHA			Pravastatina 10 mg			Pravastatina 40 mg		
	Basal n	Intervención n (% cambio)	p	Basal n	Intervención n (% cambio)	p	Basal n	Intervención n (% cambio)	p
Amarillo	35,1 ± 2,9	35,2 ± 2,7 (+23)	0,001	34,4 ± 3,3	36,1 ± 2,6 (+38)	0,001	34,7 ± 3,1	37,9 ± 0,7 (+82)	0,001
Rojo	25,5 ± 1,6	25,2 ± 1,7 (+8,6)	0,001	23,7 ± 2,7	25,3 ± 2,3 (+23)	0,001	25,1 ± 1,7	28 ± 0,6 (+88)	0,001
Verde	20,9 ± 1,9	21,2 ± 1,8 (+10)	0,001	19,9 ± 2,6	21,9 ± 1,8 (+23)	0,001	21 ± 1,8	24,2 ± 0,6 (+92)	0,001
Azul	21,8 ± 2,2	22 ± 2 (+10)	0,001	19,7 ± 2,9	22 ± 2 (+26)	0,001	21,9 ± 2,2	25,2 ± 0,6 (+92)	0,001

Zeiss. Consiste en colocar al paciente en posición de exploración, como siempre en visión monocular corregida, y determinar el umbral foveal para cada uno de los colores amarillo, rojo, verde y azul⁷. Rojo, verde y azul pueden ser explorados automáticamente por el Humphrey 640, pero para el amarillo utilizamos luz blanca anteponiendo un filtro Cibachrome Y II⁷.

Los valores para cada uno de los colores vienen expresados en db. Los valores patrones encontrados fueron de 38, 28, 24 y 25 db para los colores amarillo, rojo, verde y azul⁷. A cada paciente se le practicó la prueba en ambos ojos, pero sólo se cogió la medida del segundo para obviar el supuesto efecto aprendizaje de dicha prueba.

Análisis estadístico

Se ha realizado un estudio por separado analizando, por un lado, a los pacientes sometidos exclusivamente a dieta y, por otro, a quienes se les administró pravastatina. En cada uno, con objeto de verificar las posibles diferencias significativas entre los valores de cada paciente tomados en un momento basal (antes de la dieta/pravastatina) y después y, por tanto, evaluar la eficacia de ambos métodos, se ha utilizado el test paramétrico de la t de Student para datos apareados en cada uno de los 4 parámetros estudiados.

En un segundo análisis de cada uno de estos parámetros se ha dicotomizado según lo que se considera valor normal o anormal del paciente para cada parámetro⁷. Para evaluar el porcentaje de pacientes que se

normalizan en cada uno de estos 4 parámetros estudiados, se ha realizado el test de McNemar para datos apareados. Este último análisis se ha verificado mediante contrastes para dos proporciones.

RESULTADOS

En la tabla 1 se exponen los 3 grupos de pacientes estudiados, con sus características lipídicas de inicio. Todos los grupos superaban los 200 mg de colesterol total. Se incluyen los efectos de la intervención terapéutica en los 3 grupos con los porcentajes de incremento o decremento para las variables lipídicas. El grupo de la dieta paso II de la AHA consiguió, tras la intervención, una bajada que se situó en el 11% para el colesterol total y el 16% el cLDL. El grupo de pravastatina 10 mg redujo las concentraciones de colesterol total en un 17% y de un 24% en el cLDL. El grupo de pravastatina 40 mg marcó diferencias con los restantes grupos, para decrementos del 34% en el colesterol total y del 49% en el cLDL.

En la tabla 2 se exponen los valores del análisis computarizado cromático antes y después de la intervención terapéutica, expresados en db para cada uno de los 3 grupos, dieta paso II de la AHA, pravastatina 10 mg y pravastatina 40 mg. Se incluye expresados en porcentaje la normalización de los parámetros de visión cromática del ACC. La dieta consiguió entre un 10 y un 23% de mejoría. La pravastatina 10 mg consiguió entre un 26 y un 38% de mejoría y, por último, a dosis de 40 mg de pravastatina más la dieta paso I de la AHA los parámetros se normalizan hasta en un 92%

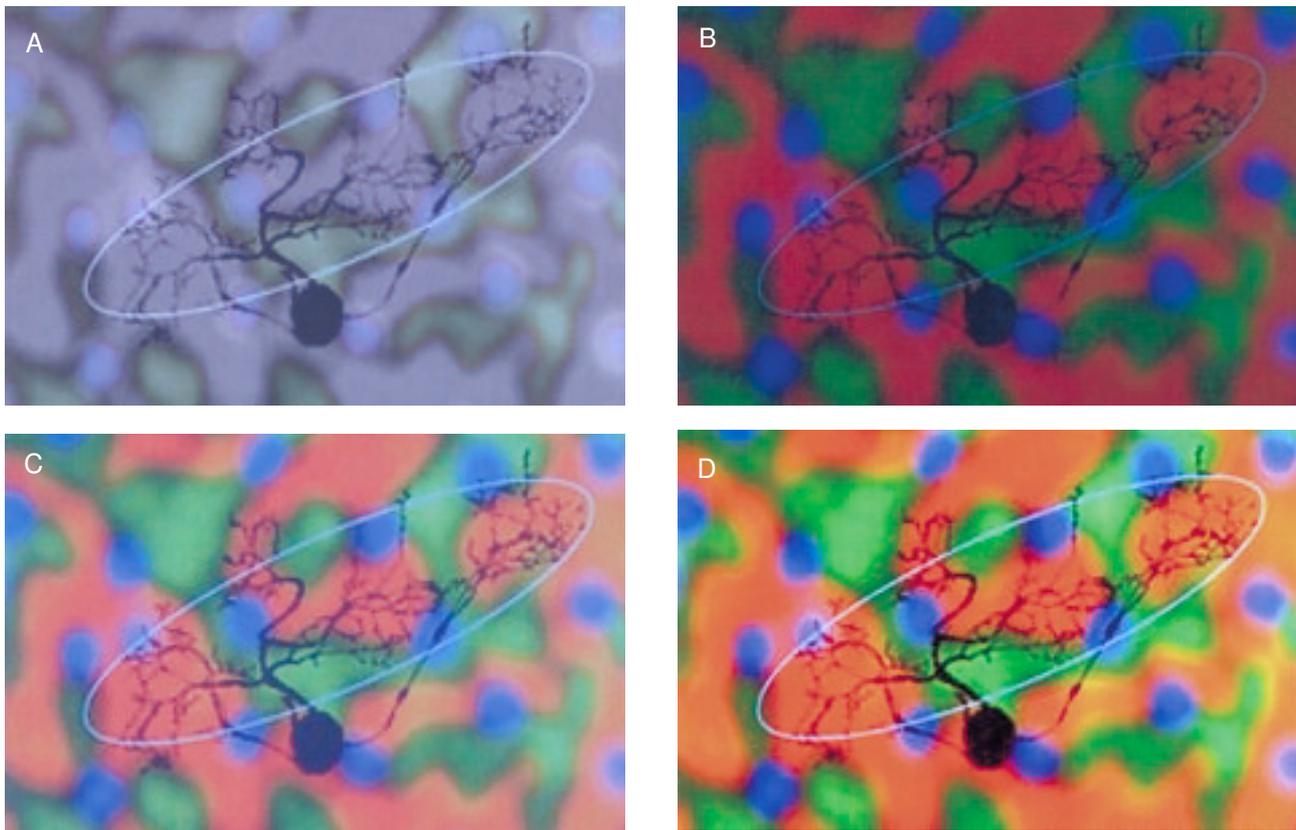


Fig. 5. Montaje fotográfico de una neurona cortical, tal y como la visualizaría un paciente en diferentes situaciones. En la parte superior izquierda se observa la imagen correspondiente a un paciente con valores de colesterol total > 230 mg/dl (situación de inicio de la intervención terapéutica en este estudio). Puede observarse la baja saturación del color percibida por estos pacientes. En la parte superior derecha, imagen tal y como la visualizaría un paciente tras 6 meses de seguir una dieta paso II de la AHA. Puede observarse la mejor saturación del color, pero no tanto como la correctamente percibida en el área 19 de Brodman. En la parte inferior izquierda se observa la imagen tal y como la visualizaría un paciente tratado con 10 mg/día de pravastatina durante 6 meses. Puede observarse la mejor saturación del color incrementada ya en décimas de db, suficientes como para percibir con mayor corrección la visión cromática en el área 19 de Brodman. En la parte inferior derecha, imagen tal y como la visualizaría un paciente tratado con 40 mg/día de pravastatina durante 6 meses más la dieta paso I de la AHA. Puede observarse la excelente saturación cromática, incrementada en un 92%, que permite la visión del color en el área 19 de Brodman con casi absoluta normalidad.

(fig. 5).

DISCUSIÓN

Existen numerosos patrones de lesión neuronal de la vía óptica que producen una alteración de la visión cromática. Desde los tradicionalmente conocidos como traumatismos²³, destrucción por presión²⁴⁻²⁶, o metabólicos²⁷, recientemente se han incorporado distintos modelos de lesión tóxica neuronal por sobreestimulación del factor de agregación plaquetaria (PAF)²⁸, por la acción directa del óxido nítrico²⁹, incluso por peroxidación lipídica³⁰ como resultado de la liberación de radicales libres. Pero también existe la constancia de que la hipercolesterolemia es un factor neurotóxico y neurodegenerativo que produce una alteración de la visión cromática⁷. Este alejamiento de la función cromática no sólo indicaría por sí solo la existencia de una hiperlipemia, sino también la traducción de meca-

nismos celulares que conducen a un fallo en la biología molecular del córtex cerebral de las áreas 17, 18 y 19 (fig. 1)^{31,32}, que predice precozmente y por método computarizado un riesgo cardiovascular dependiente de los valores plasmáticos de colesterol total y cLDL (fig. 5A). En primer lugar, la relación directa entre estos valores plasmáticos y las neuronas del córtex visual⁷ queda suficientemente demostrada en nuestro estudio sobre 191 sujetos al corroborar resultados anteriores⁷, existiendo un mecanismo tóxico sobre la neurobiología de esa zona cerebral mediado por la hiperlipemia, en primera instancia, que se traduce en una pérdida de visión cromática cuantificable que afecta a las células P³² (fig. 2) de las áreas 17, 18 y 19 de Brodman como estación final, y a sus estaciones de análisis cromático³⁴ (figs. 2-4). En segundo lugar, se aprecia la respuesta, hasta ahora desconocida, de esas neuronas al perfil lipídico respondiendo de manera significativamente diferente en cada una de las intervenciones terapéuticas. La respuesta es, sin embargo, distinta de la

conseguida plasmáticamente. Así pues, en el grupo dieta paso II de la AHA, el descenso del colesterol total se sitúa en un 11% y el del cLDL en un 16%, decrementos diferentes de los incrementos de mejora de la visión cromática, que oscilan entre un 10 y un 23% (fig. 5B). En el grupo pravastatina 10 mg, la bajada de colesterol total se sitúa en un 17% y la de cLDL en un 24%, decrementos diferentes a los incrementos de mejora de la visión cromática, que oscilan entre un 26 y un 38% (fig. 5C). Por último, en el grupo pravastatina 40 mg más la dieta paso I de la AHA, la bajada de colesterol total se sitúa en un 33% y la de cLDL en un 49%, decrementos también diferentes de los incrementos de mejora de la visión cromática, que oscilan entre un 82 y un 92% (fig. 5D). Por tanto, hablamos de reversibilidad y de cierta plasticidad neuronal, y de un efecto colateral además de la simple bajada lipídica⁹, el supuesto efecto neuroprotector de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que parece, según este trabajo, ser dependiente de la dosis. En cualquier caso, no dejaría de ser provocativa la demostración en un estudio prospectivo multicéntrico, si la dosis en mg de estatinas –prescrita según parámetros de cardiología clínica– se correlacionara con los obtenidos directamente del tejido neuronal aquí descrito. La función de todo investigador es saber leer e interpretar los hechos en la medicina clínica; aquí sólo aportamos una pequeña prueba de que existe un tejido, que no sólo sirve para producir la sensación física de la visión, sino que apunta un lenguaje peculiar, que deberemos saber leer.

Por otro lado, y según los datos presentados en este estudio, se contaría con una excelente arma farmacológica para la recuperación de la función cromática, acción desconocida hasta el momento y ahora de los efectos beneficiosos colaterales de la utilización de estatinas³⁵. Adicionalmente, este estudio refrenda que los sujetos bajo hipercolesterolemia no tienen una buena visión cromática⁷, y también que mediante el ACC podemos analizar el eje azul-amarillo y reconocer si el proceso desencadenado es antiguo o incipiente³⁴, técnica que, bajo la forma de perimetría azul-amarillo, se utiliza desde 1996 para el diagnóstico temprano de glaucoma³⁷. Este punto podría ser muy interesante para el manejo clínico de pacientes. En tercer y último lugar, estudios epidemiológicos de referencia^{8,9,38,39} han probado convincentemente la evidencia de que a mayores cifras plasmáticas de colesterol más elevado es el riesgo de presentar la enfermedad coronaria. Estos estudios apoyan una reducción de la enfermedad coronaria cuando se reducen los valores de colesterol total o de cLDL⁷. El control efectivo de las hiperlipemias es universalmente aceptado en la actualidad como una útil herramienta en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Otros estudios han demostrado con firmeza que identificar y actuar sobre los valores de colesterol puede salvar vidas^{8,39,40}.

Existen unos mecanismos muy sensibles que regu-

lan las concentraciones de colesterol intracelular. Es muy posible que recuperar funciones biológicas tan especializadas como la visión del color en la especie humana requiera descensos muy acusados del colesterol mediados por la intervención terapéutica farmacológica. Si las zonas de análisis cromático predijeran cuál sería la dosis de estatina con la que actuar, basándose en la mejora de su biología celular hasta el 100% de su capacidad, el manejo clínico de los pacientes podría incorporar, quizás, una nueva dimensión de ajuste farmacológico basada en información recibida del más especializado de los tejidos, el nervioso, y el grupo de células más especializado dentro de ese tejido, el de las neuronas corticales. La dosis aquí testada de 40 mg de pravastatina que hace recuperar la visión cromática es, curiosamente, la misma dosis que, según el estudio WOS⁸, reduce el riesgo de episodios coronarios, mortales o no, en un 30%.

La utilidad que se deriva para la oftalmología es doble. Por un lado, la identificación y tratamiento de la discromatopsia adquirida inducida por la hipercolesterolemia y, por otro, poder convertirse en llave indirecta para la prevención de la causa de muerte más frecuente en el mundo desarrollado⁴⁰.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES CLÍNICAS

1. El estudio determina una fuerte asociación entre la intervención terapéutica, ora con dieta ora con pravastatina, y la mejora de la visión cromática.

2. La pravastatina tiene un efecto colateral, por mecanismo directo o indirecto, desconocido hasta el momento, y es la recuperación de la visión de los colores hasta en un 92% de los casos, según los resultados de este estudio.

3. El efecto neuroprotector de las estatinas parece quedar corroborado en el área 19 de Brodman.

AGRADECIMIENTO

Nuestro más sincero agradecimiento a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, por permitir la publicación de este trabajo que le valió al primer firmante la consecución del grado de académico correspondiente, en el concurso de premios del año 2001, dentro del Premio Santiago Fernández-Repeto y Repeto, como trabajo de investigación original en oftalmología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ball MJ, Murdoch GH. Neuropathological criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: are we really ready yet? *Neurobiol Aging* 1997;18(Suppl 4):31-7.
2. Meyer JS, Terayama Y, Konno S, Akiyama H, Margishvili GM,

- Mortel KF. Risk factors for cerebral degenerative changes and dementia. *Eur Neurol* 1998;39:7-16.
3. Kawamata T, Akiguchi I, Yagi H, Irino M, Sugiyama H, Akiyama H. Neuropathological studies on strains of senescence accelerated mice with age-related deficits in learning and memory. *Exp Gerontol* 1997;32:161-9.
 4. Akiyama H, Meyer JS, Mortel KF, Terayama Y, Thornby JL, Konno S. Normal human aging: factors contributing to cerebral atrophy. *J Neurol Sci* 1997;152:39-49.
 5. Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Ann Med* 2000;32:6-14.
 6. Poirier J. Apolipoprotein E4, cholinergic integrity and the pharmacogenetics of Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:147-53.
 7. Alcalá A, Morell M, Rius F. El análisis computarizado cromático es un indicador precoz de riesgo cardiovascular asociado a hipercolesterolemia. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1417-25.
 8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333: 1301-7.
 9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
 10. Blauw GJ, Shepherd J, Murphy MB. Dementia and statins. PROSPER study group. *Lancet* 2001;357:881.
 11. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079-82.
 12. Allain CC, Poons L, Chang CS, Richmond W. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-5.
 13. Boccolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19:476-82.
 14. Assmann G, Shrelewer H, Schmitz G. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with fosfotungstic acid/MgCl₂. *Clin Chem* 1983;29:2026-30.
 15. Levatin P. Pupillary escape in disease of the retina or the optic nerve. *Arch Ophthal* 1959;62:768-79.
 16. Thomson HS. Afferent pupillary defects: pupillary findings associated with defects of the afferent arm of the pupillary light reflex arc. *Am J Ophthal* 1966;62:860-83.
 17. Schepens CL. Techniques of examination of the fundus periphery. En: Mosby CV, editor. *Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology*. New Orleans: St Louis, 1969; p. 39-51.
 18. Kozlowski J. Telescopic eyepieces in indirect ophthalmoscopy. *Retina* 1984;4:60-2.
 19. Sigelman J. Vitreous base classification of retinal tears: clinical application. *Surv Ophthalmol* 1980;25:59-74.
 20. Fresco BB. A new tonometer-the pressure phosphene tonometer: clinical comparison with Goldman tonometry. *Ophthal* 1998; 105:2123-6.
 21. Phelps CD, Hayreh ISS, Montaque PR. Comparison of visual fields defects in the low tension glaucomas with those in the high tension glaucomas. *J Ophthalmol* 1984;98:823-5.
 22. Heijl A, Lindgren G, Olsson J. The effect of perimetric experience in normal subjects. *Arch Ophthalmol* 1989;107:81-6.
 23. Traquair HM, Dott, NJ, Russel WK. Traumatic lesions of the chiasm. *Brain* 1935;58:398-9.
 24. Gutowsky NJ, Heron JR, Scase MO. Early impairment of foveal magno and parvocellular pathways in juxtachiasmal tumours. *Vision Res* 1997;37:1401-8.
 25. Alvarez SL, Pierce GE, Vingrys AJ, Benes SC, Weber PA, King-Smith PE. Comparison of red-green, blue-yellow and achromatic losses in glaucoma. *Vision Res* 1997;37:2295-301.
 26. Porciatti V, Di Bartolo E, Nordi N, Fiorentini A. Responses to chromatic and luminance contrast in glaucoma: a psychophysical and electrophysiological study. *Vision Res* 1997;37:1975-87.
 27. Tregear SJ, Knowhs PJ, Ripley LG, Casswell AG. Chromatic-Contrast threshold impairment in diabetes. *Eye* 1997;11:537-46.
 28. Bazan NG, Packard MG, Teather L, Allan G. Bioactive lipids in excitatory neurotransmission and neural plasticity. *Neurochem Int* 1997;30:225-31.
 29. Roth S. Role of nitric oxide in retinal cell death. *Clin Neurosci* 1997;5:216-23.
 30. Hall ED, Andrus PK, Oostveen JA, Fleck TJ, Gurney ME. Relationship of oxygen radical induced lipid peroxidative damage to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *J Neurosci Res* 1998;53:66-77.
 31. Buttini M, Orth M, Bellosta S, Akeefe H, Pitas RE, Wyss Coray T, et al. Expression of human apolipoprotein E3 or E4 in the brains of Apoe^{-/-} mice: isoform-specific effects on neurodegeneration. *J Neurosci* 1999;19:4867-80.
 32. Busser J, Geldmacher DS, Herrup K. Ectopic cell cycle proteins predict the sites of neuronal cell death in Alzheimer's disease brain. *J Neurosci* 1998;18:2801-7.
 33. Lund JS. Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. *Ann Rev Neurosci* 1998;11:253-8.
 34. Glaser JS. *Neuro-ophthalmology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lipincott Company, 1993; p. 69-70.
 35. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer Disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5856-61.
 36. Hart W. *Adler Physiology of the eye*. 9th ed. St Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1992; p. 708-24.
 37. Sample PA, Johnson CA, Haegerstrom-Portnoy G, Adams AJ. Optimum parameters for short-wavelength automated perimetry. *J Glaucoma* 1996;5:375-83.
 38. Wong N, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991;115:687-93.
 39. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary artery disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 40. Kellet J. Likely gains in life expectancy of patients with coronary artery disease treated with HMG-CoA reductase inhibitors as predicted by decision analysis model. *Eur J Surg* 1997;163:539-46.