



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Medición semiautomática de la relación arteriovenosa retiniana como posible marcador de riesgo de infarto cerebral silente en pacientes hipertensos[☆]

X.M. Vázquez Dorrego^{a,*}, J.M. Manresa Domínguez^{b,c}, A. Heras Tebar^{b,d}, R. Forés^{b,d}, A. Girona Marcé^e, M.T. Alzamora Sas^{b,d}, P. Delgado Martínez^{f,g}, J. Riba-Llena^{f,g}, J. Ugarte Anduaga^h, A. Beristain Iraolaⁱ, J. Barandiaran Martirenaⁱ, S.M. Ruiz Bilbao^j y P. Torán Monserrat^{b,k}

^a Secció d'Oftalmologia, Hospital Municipal de Badalona, Badalona Serveis Assistencials, Badalona (Barcelona), España

^b Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

^c Departament d'Infermeria, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès (Barcelona), España

^d ABS Riu Nord-Riu Sud, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet (Barcelona), España

^e Servei de Urgències, Hospital de Barcelona, Barcelona, España

^f Laboratori de Malalties Neurovasculares, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^g Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^h Promoción e I+D+I, ULMA Innovación SL, Oñati (Gipúzcoa), España

ⁱ Vicomtech-IK4 Visual Interaction Communication Technologies, San Sebastián (Guipúzcoa), España

^j Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España

^k Departament de Medicina, Universitat de Girona, Girona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2016

Aceptado el 3 de mayo de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Fondo de ojo

Retinopatía

Ratio arteria vena

R E S U M E N

Propósito: Evaluar la utilidad de un sistema semiautomático de medición de relación arteriovenosa (RAV) retiniana sobre imágenes retinográficas de pacientes hipertensos en la valoración del riesgo cardiovascular y la detección de isquemia cerebral silente (ICS).

Método: Un total de 976 pacientes de la cohorte Issys estudiados mediante resonancia magnética craneal para valorar la presencia o no de ICS fueron invitados a realizar una retinografía para un examen convencional de fondo de ojo y una medición semiautomática del promedio de los calibres vasculares para el cálculo de la razón arteriovenosa (RAV).

Resultados: Se analizaron las retinografías de 768 pacientes. Entre las lesiones observadas, solamente se encontró una asociación con la detección de ICS en aquellos pacientes con

[☆] También se han presentado otros resultados derivados del proyecto a:

- XVIII Jornada de Recerca Sanitària al Maresme. Mataró (España), 18 de junio de 2015.

- 35 Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Gijón (España), 11-13 de junio de 2015.

- 20th WONCA Europe Conference. Estambul (Turquía), 22-25 de octubre de 2015.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: oftxose@yahoo.com, xvazquez@bsa.cat (X.M. Vázquez Dorrego).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.05.001>

0365-6691/© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hipertensión arterial
Retinografía
Isquemia cerebral silente
Ictus
Medición semiautomática de la microcirculación retiniana

microaneurismas (OR: 2,50; IC 95%: 1,05–5,98) o una RAV alterada (<0,666) (OR: 4,22; IC 95%: 2,56–6,96). En el análisis de regresión logística multivariante ajustado por edad y sexo, solamente la RAV alterada continuó manifestándose como un factor de riesgo (OR: 3,70; IC 95%: 2,21-6,18).

Conclusiones: Los resultados muestran que el análisis semiautomático de la vasculatura retiniana a partir de retinografías tiene el potencial de ser considerado como un factor de riesgo vascular importante en la población hipertensa.

© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Semi-automatic measuring of arteriovenous relation as a possible silent brain infarction risk index in hypertensive patients

A B S T R A C T

Keywords:

Eye fundus
Retinopathy
Arteriole to venule ratio
Arterial hypertension
Retinography
Silent brain infarct
Stroke
Semi-automatic retinal vessel quantification

Objective: To evaluate the usefulness of a semiautomatic measuring system of arteriovenous relation (RAV) from retinographic images of hypertensive patients in assessing their cardiovascular risk and silent brain ischemia (ICS) detection.

Methods: Semi-automatic measurement of arterial and venous width were performed with the aid of Imedos software and conventional fundus examination from the analysis of retinal images belonging to the 976 patients integrated in the cohort ISSYS, group of hypertensive patients. All patients have been subjected to a cranial MRI to assess the presence or absence of brain silent infarct.

Results: Retinal images of 768 patients were studied. Among the clinical findings observed, association with ICS was only detected in patients with microaneurysms (OR 2.50; 95% CI: 1.05-5.98) or altered RAV (<0.666) (OR: 4.22; 95% CI: 2.56-6.96). In multivariate logistic regression analysis adjusted by age and sex, only altered RAV continued demonstrating as a risk factor (OR: 3.70; 95% CI: 2.21-6.18).

Conclusions: The results show that the semiautomatic analysis of the retinal vasculature from retinal images has the potential to be considered as an important vascular risk factor in hypertensive population.

© 2016 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde hace décadas se conoce, bajo diversas denominaciones, la existencia de fenómenos isquémicos a nivel del sistema nervioso central sin repercusión clínica aparente¹, hasta la más reciente conceptualización como isquemia cerebral silente (ICS). Sin embargo, no ha sido hasta la llegada de los modernos métodos de diagnóstico por la imagen, fundamentalmente la resonancia magnética nuclear (RMN), que ha sido posible estudiar a fondo sus características e incidencia². La reciente revisión sistemática de Fanning et al.³ aporta datos epidemiológicos que ponen de manifiesto una prevalencia en la población general de entre el 5 y el 62%, aunque la mayor parte de los estudios revisados aportan prevalencias de entre el 10 y el 20%. Los estudios longitudinales aportan incidencias anuales que oscilan entre el 2 y el 4%.

Los factores que muestran una mayor asociación con la ICS son la edad, la hipertensión arterial (HTA), la estenosis carotídea, la enfermedad renal crónica y el síndrome metabólico³.

El estudio de la repercusión clínica de la HTA en la circulación retiniana ha sido objeto de numerosos estudios desde que

Keith y Wagener publicaron su clasificación⁴. Sin embargo, a diferencia de la retinopatía diabética, la utilidad del estudio sistemático de los cambios en la circulación retiniana de los pacientes con HTA genera cierta controversia⁵, sin que exista una recomendación explícita para el estudio del fondo de ojo en todos los pacientes hipertensos. La guía de las sociedades europeas de cardiología e hipertensión (ESH/ESC) considera el examen de la retina en los pacientes con HTA resistente o difícil de controlar para detectar lesiones retinianas avanzadas, pero desestima el estudio sistemático de toda la población hipertensa debido a la variabilidad de las observaciones y a su falta de reproducibilidad^{6,7}. Algunos autores proponen una evaluación inicial de todos los hipertensos mediante retinografía, ya que permitiría descubrir algunas lesiones retinianas avanzadas⁸. Estudios recientes en nuestro entorno confirman la importancia de la infermedad cerebrovascular asintomática^{9,10} así como de los principales factores de riesgo asociados y la necesidad de encontrar marcadores útiles para la detección precoz de estas dolencias con los que diseñar estrategias diagnósticas aplicables a amplias capas de la población¹¹. Por otro lado, son conocidas las investigaciones

94 que asocian la alteración de la microcirculación retiniana con
95 el aumento del riesgo para ictus y enfermedad cardíaca¹²⁻¹⁷
96 e, incluso se apuntan asociaciones con un mayor riesgo de
97 declive cognitivo^{18,19}.

98 Diversos análisis del estudio *Atherosclerosis risk in com-*
99 *munities* relacionan las alteraciones microvasculares de la
100 retina con las lesiones subclínicas o asintomáticas halla-
101 das en la RMN^{20,21}, sin embargo, este estudio no incluye
102 algunos parámetros de la microvasculatura que pueden ser
103 objetivados mediante la ayuda de programas informáticos
104 específicamente diseñados para tal fin. Otros grandes estudios
105 epidemiológicos encuentran hallazgos similares en diversas
106 subpoblaciones y grupos étnicos²²⁻²⁴.

107 El objetivo del presente trabajo es analizar el valor del
108 estudio del fondo de ojo, mediante retinografía no midriática
109 evaluada con criterios clínicos, y complementarla con la deter-
110 minación semiautomática de la ratio arteria-vena mediante
111 un *software* específico, en la detección de isquemia cerebral
112 silente en pacientes hipertensos.

Sujetos, material y métodos

113 Los participantes pertenecen a la cohorte ISSYS, formada por
114 una selección aleatorizada de 1.037 pacientes hipertensos de
115 edades comprendidas entre los 50 y los 70 años, sin historia
116 previa de ictus o demencia, a los que se realizó un estudio cere-
117 bral por RMN con la finalidad de detectar infartos cerebrales
118 y otras lesiones cerebrales asintomáticas. También se reali-
119 zaron diferentes determinaciones clínicas y analíticas con la
120 finalidad de valorar la posible repercusión en órganos diana¹⁰.
121 El protocolo del estudio ha sido publicado²⁵.

122 Tras obtener su consentimiento informado, 976 de los
123 1.037 pacientes de la cohorte (aquellos en los que se dis-
124 ponía de resonancia magnética informada) fueron invitados
125 a participar en el presente estudio, consistente en obte-
126 ner una retinografía de los 2 ojos centrada en la zona del
127 disco óptico/mácula, a 45°, sin midriasis previa inducida far-
128 macológicamente y en condiciones lumínicas comparables,
129 realizadas por 2 auxiliares específicamente entrenados.

130 Para la obtención de las fotografías digitales se utilizó
131 el retinógrafo Topcon TRC-NW65 (Topcon SA, Barcelona,
132 España), que incluía el siguiente utillaje: cámara Nikon D7000
133 para TRC-NW6, Ibase DigiCaptura, monitor TFT 19", ordenador
134 con sistema operativo Windows 7, tipo I, ATE-600 y el *software*
135 Eye-Viewer para la visualización y medición de las imágenes
136 de la vasculatura retiniana (desarrollado por Topcon). Las imá-
137 genes se almacenaron en formato JPG en una base de datos
138 realizada sobre Microsoft Access, en la cual los datos esta-
139 ban completamente anonimizados y no se incluía ningún dato
140 clínico del paciente.

141 Las retinografías fueron valoradas por un oftalmólogo
142 experto en dolencias retinianas. Se prestó atención a todos
143 los hallazgos oftalmoscópicos, que fueron convenientemente
144 documentados, pero especialmente a los hallazgos que deter-
145 minan la clasificación de Keith y Wagener: alteración de la
146 relación arteriovenosa (RAV), estrechamiento arteriolar focal,
147 presencia de cruces arteriovenosos patológicos, hemorragias
148 o microaneurismas, exudados duros, nódulos algodanosos
149 y edema de papila. Dado que se consideró, y existen

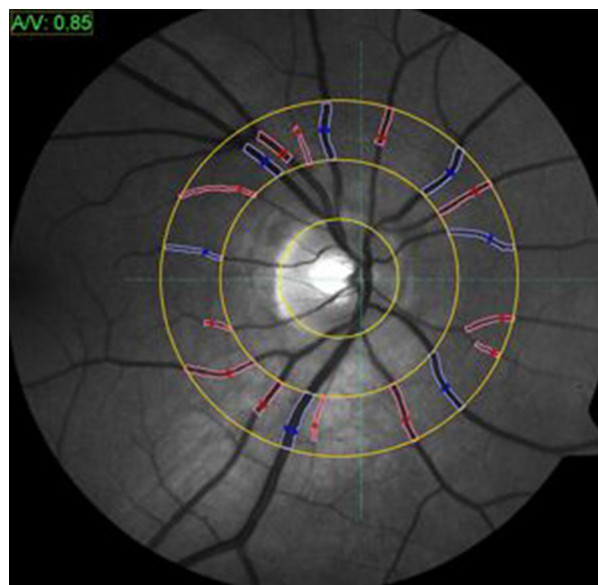


Figura 1 – Imagen del proceso de selección de los vasos arteriales y venosos para obtener el promedio de los calibres vasculares para el cálculo de la razón arteriovenosa mediante la aplicación informática.

Fuente: <http://www.imesdos.de/Vesselmap2.98.0.html?&L=1>

150 evidencias, que la mera observación del calibre arteriolar
151 y venoso presentaba una gran dificultad de interpretación
152 debido a la subjetividad del observador, se substituyó la RAV
153 oftalmoscópica por la obtenida mediante medición semiau-
154 tomática de los calibres arterial y venoso con el *software*
155 disponible en el mercado. Tras la localización del nervio óptico
156 y la determinación de la región de interés, el *software* permite
157 la localización manual de las arterias y venas (fig. 1), para pos-
158 teriormente proporcionar de forma automática las medidas de
159 ambos vasos y el cálculo de la RAV. De acuerdo con la biblio-
160 grafía existente, se optó por considerar patológica una RAV
161 inferior a 0,66^{26,27}.

Análisis estadístico

162 Las variables cuantitativas se describen con su media y des-
163 viación estándar y las cualitativas con su frecuencia absoluta y
164 porcentaje. En los contrastes de variables cuantitativas se uti-
165 lizó la prueba t de Student para datos independientes y en las
166 cualitativas la chi cuadrado de Pearson o la exacta de Fisher,
167 en función de las condiciones de aplicación.

168 Se realizó un análisis de regresión logística para estudiar
169 el papel de diferentes variables independientes como factores
170 de riesgo de ICS. Se realizó en primer lugar un análisis biva-
171 riado en el que se obtuvo para cada variable independiente
172 su *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
173 Aquellas variables con un estadístico de Wald equivalente a
174 una significación de $p \leq 0,100$ se incluyeron inicialmente en
175 un modelo multivariante completo ajustado por edad y sexo,
176 y se fueron eliminando aquellas que presentaron un valor de
177 significación $p > 0,050$ y que no modificasen los valores de los
178 coeficientes β en más de un 20%.

Tabla 1 – Resumen de las características de los participantes en función del sexo

	Hombres (n = 385)	Mujeres (n = 383)	Total (n = 768)	p
Edad	62,6 (5,6)	62,9 (5,4)	62,7 (5,5)	0,407
Infarto cerebral silente n (%)	59 (15,3)	22 (5,7)	81 (10,5)	<0,001
Criterios de Keith-Wagener n (%)				
RAV alterada ^{a,b}	74 (19,2)	45 (11,7)	119 (15,5)	0,004
Cruces	278 (72,2)	267 (69,9)	545 (71,1)	0,480
Microaneurismas	19 (4,9)	13 (3,4)	32 (4,2)	0,289
Hemorragia en llama	7 (1,8)	1 (0,3)	8 (1,0)	0,069
Exudado blando	5 (1,3)	2 (0,5)	7 (0,9)	0,259
Exudado duro	7 (1,8)	2 (0,5)	9 (1,2)	0,177
Edema papilar	0	0	0	—
Clasificación de Keith-Wagener ^b n (%)				0,180
Sin enfermedad	84 (21,8)	99 (25,8)	183 (23,8)	
Grado I	21 (5,5)	13 (3,4)	34 (4,4)	
Grado II	258 (67,0)	257 (67,1)	515 (67,1)	
Grado III	22 (5,7)	14 (3,7)	36 (4,7)	
Grado IV	0	0	0	

^a La razón arteriovenosa se considera alterada o patológica cuando presenta un valor <0,666.

^b Razón arteriovenosa obtenida por una lectura a través del software Imedos.

Resultados

De los 976 pacientes con RMN informada se pudieron obtener imágenes retinográficas en 775. Resultaron no valorables en 7 casos por mala calidad de la imagen. Las causas por las que el resto de los pacientes no fueron incluidos se debieron a que no fueron localizados o, principalmente, a que no desearon participar.

Finalmente se analizaron las retinografías correspondientes a 768 pacientes, en los que a su vez se diagnosticó la presencia o no de ICS mediante RMN. La edad media fue de 62,7 ($\pm 5,5$) años, el 50,1% eran hombres. La [tabla 1](#) muestra las características basales de la población estudiada.

La prevalencia de ICS observada fue del 10,5%, mayor en los hombres (15,3 versus 5,7%; $p < 0,001$). Las lesiones más frecuentemente observadas fueron la RAV patológica (15,5%) y la presencia de cruces (71,1%). Solo en la RAV fue mayor la prevalencia en los hombres (19,2 versus 11,7%; $p = 0,004$). En el 23,8% de los pacientes no se observó ninguna dolencia en el fondo de ojo.

En el análisis de regresión logística para explorar las variables candidatas de ser un factor de riesgo de presentar ICS se observó que los hombres y la edad superior a 60 años aumentaban de forma relevante el riesgo de OR.

Los pacientes con una clasificación de Keith-Wagener de grados I y III presentaron mayor riesgo (OR = 3,39 y 3,74 respectivamente; $p < 0,005$). Los criterios de esta clasificación que resultaron significativos fueron la RAV alterada ($p < 0,001$) y la presencia de microaneurismas ($p = 0,039$), según se muestra en la [tabla 2](#).

A continuación se realizó un análisis de regresión logística multivariante que inicialmente contenía la clasificación de Keith-Wagener o bien algunos de sus criterios (RAV, microaneurisma, hemorragia en llama y exudado duro), ajustando siempre por el sexo y la edad superior a 60 años. En el modelo resultante tan solo la presencia de una RAV alterada se comportó como factor de riesgo con una OR = 3,70 (2,21-6,18) ([tabla 3](#)).

Discusión

Nuestros resultados muestran que la alteración de la microvasculatura retiniana se asocia a un incremento del riesgo de padecer una ICS en un rango que oscila entre 3,4 veces más riesgo para los pacientes con Keith-Wagener grado I, y 3,7 veces mayor riesgo para aquellos pacientes con afectación retiniana grado III. Las alteraciones que de forma aislada muestran una asociación estadísticamente significativa con la isquemia cerebral silente son la reducción de la RAV por debajo de 0,66 cuantificada mediante *software* semiautomático OR = 4,22 (2,56-6,96) y la observación de microaneurismas OR = 2,50 (1,05-5,98), aunque esta última desaparece al ajustar un modelo multivariante ([tabla 3](#)).

Las características basales de los pacientes a los que se realizó la retinografía no difieren de las de la población del estudio matriz¹⁰. Al tratarse de una muestra de base poblacional obtenida aleatorizadamente, podemos considerar que es representativa de la población general de hipertensos entre 50 y 70 años en nuestro medio. Ambas poblaciones (con y sin retinografía realizada) reproducen prevalencias de ICS en torno al 10%, y se sitúan en la franja baja de las prevalencias encontradas en otros grandes estudios epidemiológicos de base poblacional³. Sin embargo, esta prevalencia de ICS es inferior a la descrita en otras cohortes de hipertensos. La diferencia puede ser atribuible a características específicas sociodemográficas (más jóvenes) y de mejor control de las cifras de tensión arterial en nuestra cohorte¹⁰. Estos rasgos diferenciales tendrán que ser considerados, también, a la hora de valorar la repercusión de la HTA sobre la retina en nuestra población de estudio.

En cuanto a la prevalencia de lesiones de la retina, en nuestro estudio llama la atención el elevado número de cruces arteriovenosos detectados (71% de las retinografías), mientras que otros estudios similares en población hipertensa¹² detectan esta alteración en el 17,5% de los casos y, en población general²², en el 7,5%. Para el resto de las lesiones no encontramos esta discrepancia al comparar nuestros resultados con los

Tabla 2 – Análisis de regresión logística bivalente de todas las variables candidatas a ser consideradas como factores de riesgo a presentar ICS

	ICS N = 81	Beta	OR (IC 95%) ^a	p (Wald)
Sexo n (%)				
Femenino	22 (5,7)			
Masculino	59 (15,3)	1,088	2,97 (1,78-4,96)	<0,001
Edad n (%)				
50-55	3 (3,0)	—	—	—
56-60	14 (8,6)	1,118	3,06 (0,86-10,9)	0,085
61-65	24 (10,8)	1,361	3,90 (1,146-13,3)	0,029
>65	40 (14,1)	1,672	5,32 (1,61-17,6)	0,006
Clasificación de Keith-Wagener^c n (%)				
Sin patología	13 (7,1)	—	—	—
Grado I	7 (20,6)	1,121	3,39 (1,24-9,53)	0,017
Grado II	53 (10,3)	0,406	1,50 (0,80-2,82)	0,208
Grado III	8 (22,2)	1,318	3,74 (1,42-9,83)	0,008
Grado IV	0	—	—	—
Criterios de Keith-Wagener^c n (%)				
RAV alterada^b				
No	50 (7,7)			
Sí	31 (26,1)	1,440	4,22 (2,56-6,96)	<0,001
Cruces				
No	22 (9,9)			
Sí	59 (10,8)	0,099	1,10 (0,66-1,85)	0,708
Microaneurismas				
No	74 (10,1)			
Sí	7 (21,9)	0,917	2,50 (1,05-5,98)	0,039
Hemorragia en llama				
No	79 (10,4)			
Sí	2 (25,0)	1,504	2,87 (0,57-14,5)	0,201
Exudado blando				
No	80 (10,5)			
Sí	1 (14,3)	0,348	1,42 (0,17-11,9)	0,749
Exudado duro				
No	79 (10,4)			
Sí	2 (22,2)	0,898	2,46 (0,50-12,0)	0,268
Edema papilar				
	0	—	—	—

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Variable dependiente: infarto cerebral silente (diagnosticado por resonancia magnética).

^b La razón arteriovenosa se considera alterada o patológica cuando presenta un valor <0,666.

^c Razón arteriovenosa obtenida por una lectura a través del software VesselMap2 versión 3.10 (Imedos).

Tabla 3 – Modelo resultante del análisis de regresión logística multivariante para el riesgo de presentar un infarto cerebral silente

	Coefficiente β	OR (IC 95%) ^a	p (Wald)
Constante	-3,611		
Razón arteriovenosa alterada ^{b,c}	1,308	3,70 (2,21-6,18)	<0,001
Sexo masculino	1,031	2,80 (1,66-4,74)	<0,001
Edad >60 años	0,743	2,10 (1,19-3,73)	0,011

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Variable dependiente: infarto cerebral silente (diagnosticado por resonancia magnética).

^b La razón arteriovenosa se considera alterada o patológica cuando presenta un valor <0,666.

^c Razón arteriovenosa obtenida por una lectura a través del software VesselMap2 versión 3.10 (Imedos).

de otras series. Asumimos que puede existir un sobrediagnóstico de esta lesión en nuestra serie, provocado por el hecho de que el observador conocía la condición de hipertensos de los pacientes, mientras que en los estudios referenciados el proceso de lectura de las retinografías enmascaraba al observador con relación a las condiciones clínicas de los pacientes.

Los resultados son concordantes con los descritos por Kwon et al. en un grupo de 550 hipertensos coreanos sin antecedentes de isquemia cerebral, con niveles de riesgo parecidos a los que encontramos nosotros²⁶. Otros estudios transversales muestran esta misma asociación entre la retinopatía y las lesiones cerebrales subclínicas^{22,28}.

Con nuestros datos, las hemorragias (n = 2), los exudados blandos (n = 1) y los exudados duros (n = 2) aparecen también como factores de riesgo de ICS, sin alcanzar significación estadística, hecho que atribuimos al escaso número de casos.

Mención aparte merece el caso de los cruces arteriovenosos que, en nuestro caso, tampoco muestran asociación con la ICS, mientras que la literatura sí describe esta asociación²⁰⁻²³.

incluso en los estudios longitudinales se muestra como predictor de cambios en las lesiones de la sustancia blanca. Pensamos que puede ser debido al sobrediagnóstico de los cruces arteriovenosos en nuestra serie, que provoca una dilución del efecto estadístico.

En el trabajo de Ikram et al.²³ sobre población general mayor de 55 años, se describe la asociación entre el ensanchamiento venular y la progresión de lesiones microvasculares a nivel cerebral; sin embargo, esta asociación no se mantiene si se utiliza la RAV como parámetro de medición de la circulación retiniana. En nuestro caso, con los datos de los que disponemos actualmente de la lectura que nos proporciona el software, no podemos analizar por separado los calibres arteriales y venulares para determinar cuál de los componentes de la RAV es el que más influye en su variación.

Como conclusión, creemos que, pese a las limitaciones descritas, los resultados muestran que el análisis semiautomático de la vasculatura retiniana a partir de retinografías tiene el potencial de ser considerado como un factor de riesgo vascular importante en la población hipertensa.

Financiación

Este proyecto ha sido cofinanciado por el Gobierno Vasco y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional de la Unión Europea bajo los siguientes programas:

- 1) Programa NETs 2012-2014 (Apoyo a la realización de proyectos de lanzamiento de empresas de base científica y tecnológica): IN-2012/0000061, IN-2013/0000040, IN-2014/0000124.
- 2) Programa Ekintzaile (00321/2013)/Txekintek (0154/2013).

Ha recibido también financiación de la empresa ULMA Innovación SL.

Conflicto de intereses

El coautor Jurgi Ugarte está vinculado al staff técnico de la empresa ULMA Innovación SL en régimen de contratación por cuenta ajena. La empresa ULMA Innovación está desarrollando proyectos sobre diagnóstico no invasivo por imagen: la imagen retiniana es uno de sus campos de investigación y desarrollo. Jurgi Ugarte no mantiene ningún otro tipo de vinculación de asociación, de copropiedad, ni accionarial con la empresa ULMA Innovación SL.

El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774-84.
2. Norrving B. Evolving concept of small vessel disease through advanced brain imaging. *J Stroke*. 2015;17:94, <http://dx.doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.94>.
3. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: A systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*. 2014;12:119, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0119-0>.

4. Keith N, Wagener H, Barker N. Some different types of essential hypertension: Their course and their prognosis. *Am J Med Sci*. 1939;332-43.
5. Van den Born B-JH, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine fundocopy in patients with hypertension: Systematic review. *BMJ*. 2005;331:73, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.331.7508.73>.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:880.e1-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.07.016>.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs151>.
8. Coll-de-Tuero G, Rodríguez Poncelas A, Faixedas Brunsoms D, Cadena Calderó A. Aplicación práctica de la retinografía en los hipertensos. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2007;24:61-9.
9. López-Cancio E, Dorado L, Millán M, Reverté S, Suñol A, Massuet A, et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Prevalence and risk factors. *Atherosclerosis*. 2012;221:221-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.020>.
10. Delgado P, Riba-Llena I, Tovar JL, Jarca CI, Mundet X, López-Rueda A, et al. Prevalence and associated factors of silent brain infarcts in a mediterranean cohort of hypertensives. *Hypertension*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1161/Hypertensionaha.114.03563>.
11. Jiménez M, Dorado L, Hernández-Pérez M, Alzamora MT, Pera G, Torán P, et al. Ankle-brachial index in screening for asymptomatic carotid and intracranial atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233:72-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.021>.
12. Ong Y-TT, Wong TY, Klein R, Klein BE, Mitchell P, Sharrett AR, et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension*. 2013;62:706-11, <http://dx.doi.org/10.1161/Hypertensionaha.113.01414>.
13. Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BE, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2010;41:1349-55, <http://dx.doi.org/10.1161/Strokeaha.110.580837>.
14. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: A systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1323-32, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwp306>.
15. Liew G, Wong TY, Mitchell P, Cheung N, Wang JJ. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality. *Heart*. 2009;95:391-4, <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2008.146670>.
16. McGeechan K. Meta-analysis. Retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2009;151:404.
17. Cheung N, Bluemke DA, Klein R, Sharrett AR, Islam FM, Cotch MF, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:48-55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.029>.
18. Ding J, Patton N, Deary IJ, Strachan MW, Fowkes FG, Mitchell RJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: A systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1017-25, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2008.141994>.
19. Gatto NM, Varma R, Torres M, Wong TY, Johnson PL, Segal-Gidan F, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive function in Latino adults in Los Angeles.

- 389 Ophthalmic Epidemiol. 2012;19:127-36,
390 <http://dx.doi.org/10.3109/09286586.2011.615452>.
- 391 20. Cheung N, Mosley T, Islam A, Kawasaki R, Sharrett AR, Klein
392 R, et al. Retinal microvascular abnormalities and subclinical
393 magnetic resonance imaging brain infarct: A prospective
394 study. *Brain*. 2010;133:1987-93,
395 <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq127>.
- 396 21. Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, Shibata D, Knopman DS,
397 Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities predict
398 progression of brain microvascular disease: An
399 atherosclerosis risk in communities magnetic resonance
400 imaging study. *Stroke*. 2014;45:1012-7,
401 <http://dx.doi.org/10.1161/Strokeaha.113.004166>.
- 402 22. Longstreth W, Larsen EK, Klein R, Wong TY, Sharrett AR,
403 Lefkowitz D, et al. Associations between findings on cranial
404 magnetic resonance imaging and retinal photography in the
405 elderly: The cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*.
406 2007;165:78-84, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj350>.
- 407 23. Ikram MK, de Jong FJ, van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A,
408 Breteler MM, et al. Retinal vessel diameters and cerebral
409 small vessel disease: The Rotterdam scan study. *Brain*.
410 2006;129:182-8, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh688>.
- 411 24. Cheung CY, Tay WT, Ikram MK, Ong YT, De Silva DA, Chow
KY, et al. Retinal microvascular changes and risk of stroke:
The Singapore Malay eye study. *Stroke*. 2013;44:2402-8,
<http://dx.doi.org/10.1161/Strokeaha.113.001738>.
- 412 25. Riba-Llena I, Jarca CI, Mundet X, Tovar JL, Orfila F,
413 López-Rueda A, et al. Investigating silent strokes in
414 hypertensives: A magnetic resonance imaging study (ISSYS):
415 rationale and protocol design. *BMC Neurol*. 2013;13:130,
416 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-130>.
- 417 26. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper
418 LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular
419 abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the
420 Atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*.
421 1999;106:2269-80.
- 422 27. Fischer MD, Huber G, Feng Y, Tanimoto N, Mühlfriedel R, Beck
423 SC, et al. In vivo assessment of retinal vascular wall
424 dimensions. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2010;51:5254,
425 <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.09-5139>.
- 426 28. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard
427 LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and
428 MRI-defined subclinical cerebral infarction: The
429 Atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*.
430 2006;37:82-6,
431 <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000195134.04355.e5>.
432
433