

Enfermedades cardiovasculares: *screening* de la población general

Cardiovascular diseases: screening of the general population

X. Múgica, S. Gómez Sánchez, R. Cilla, S. Banderas García, R. Muñoz, X. Gràcia Aloy, Ml. Martínez Segura, A. Sánchez-Fortún Sánchez, MÀ. Pouplana Sardà, P. Campos Figueroa, R. Bouchikh El Jarroudi, A. Garcés, A. Sabala Llopart, F. Ortuño, I. Besada, JA. de Frutos, O. Estrada Cuxart, E. Isusquiza, S. Ruiz Bilbao

Resumen

La patología macular es aquella que afecta a la porción más importante de la retina, ya que en ella está el punto de mayor función visual, que se conoce como fovea.

Las nuevas técnicas de obtención de imágenes de la retina, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la retinografía, permiten una visualización directa, no invasiva, y de gran resolución de las capas retinianas.

El objetivo de nuestro proyecto de inteligencia artificial (IA) y OCT macular AI4Ret (PI-20-113) es la creación de un *software* de IA basado en el aprendizaje profundo o *deep learning* (DL) que permita identificar biomarcadores para la predicción del riesgo cardiovascular a partir de imágenes de OCT macular. Las imágenes analizadas son OCT centradas en la mácula, obtenidas del global de la población estudiada en el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTIP).

Se ha desarrollado un modelo de IA basado en técnicas de DL que identifica los biomarcadores específicos de la hipertensión arterial (HTA), la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y la dislipemia en imágenes de OCT de pacientes sin patología macular, que pueden predecir un riesgo adicional de sufrir un evento cardiovascular.

Se ha obtenido una sensibilidad y especificidad del 84 y el 69% para la HTA, el 86 y el 67% para la DM2, y el 74 y 78% para la dislipemia. Estos resultados indican que los pacientes sin patología macular presentan alteraciones retinianas morfológicas, que son captadas por el modelo de IA, y que podrían mostrar un riesgo elevado de sufrir alteraciones metabólicas, elevando el riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Factores de riesgo. Enfermedad cerebrovascular. Imágenes maculares de OCT. Inteligencia artificial. Biomarcadores OCT.

Resum

La patologia macular és aquella que afecta a la porció més important de la retina ja que en aquesta existeix el punt de major funció visual que es coneix com fòvia.

Les noves tècniques d'obtenció d'imatges de la retina, com la tomografia de coherència òptica (OCT) i la retinografia, permeten una visualització directa, no invasiva, i de gran resolució de les capes retinianes.

L'objectiu del nostre projecte d'Intel·ligència artificial i tomografia de coherència òptica macular AI4Ret (PI-20-113) és la creació d'un *software* d'Intel·ligència artificial (IA) basat en el *deep learning* (DL) que permeti identificar biomarcadors per la predicció del risc cardiovascular a partir d'imatges d'OCT macular. Les imatges analitzades són OCT centrades a la màcula, obtingudes del global de la població estudiada en el servei d'oftalmologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTIP).

S'ha desenvolupat un model d'IA basat en tècniques de DL que identifica els biomarcadors específics de la hipertensió arterial (HTA), diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) i dislipèmia en imatges OCT de pacients sense patologia macular, que poden predir un risc addicional de patir un esdeveniment cardiovascular.

S'ha obtingut una sensibilitat i una especificitat del 84 i 69% per la HTA, 86 i 67% per la DM2 i 74 i 78% per la dislipèmia. Aquests resultats indiquen que els pacients sense patologia macular presenten alteracions retinianes morfològiques que són captades pel model d'IA, i que podrien mostrar un risc elevat de patir alteracions metabòliques, elevant el risc de patir un esdeveniment cardiovascular.

Paraules clau: Malalties cardiovasculars. Factors de risc. Malaltia cerebrovascular. Imatges maculars d'OCT. Intel·ligència artificial. Biomarcadors OCT.

Abstract

Macular pathologies affect the fovea, the most important area of the retina for visual function. New retinal imaging techniques, such as optical coherence tomography (OCT) and retinography, allow direct, non-invasive, high-resolution visualization of the retinal layers. The aim of the artificial intelligence and macular optical coherence tomography (OCT) project AI4Ret (PI-20-113) is the creation of an artificial intelligence (AI) software based on deep learning (DL) to identify biomarkers for cardiovascular risk prediction from macular OCT images. AI4Ret has curated a dataset of macula-centered OCT images from the overall population attended by the ophthalmology department of the Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTIP).

Then, a deep learning model has been trained to identify specific biomarkers of arterial hypertension (AHT), type 2 diabetes *mellitus* (DM2), and dyslipidemia in OCT images of patients without macular pathology. These factors could be a predictor for an additional risk from suffering a cardiovascular event.

Currently, the model achieves a sensitivity and specificity of 84% and 69% for AHT, 86% and 67% for DM2, and 74% and 78% for dyslipidemia. Thus, patients without macular pathology present retinal alterations that the AI model detects. Their presence could mean a higher risk of metabolic alterations and a higher probability of suffering a cardiovascular event.

Key words: Cardiovascular disease. Risk Factors. Cerebrovascular disease. Macular OCT images. Artificial intelligence. OCT Biomarkers

5.2. Enfermedades cardiovasculares: *screening* de la población general

Cardiovascular diseases: screening of the general population

X. Múgica¹, S. Gómez Sánchez², R. Cilla¹, S. Banderas García², R. Muñoz³, X. Gràcia Aloy³, Ml. Martínez Segura⁴, A. Sánchez-Fortún Sánchez², MÀ. Pouplana Sardà², P. Campos Figueroa², R. Bouchikh El Jarroudi², A. Garcés², A. Sabala Llopart², F. Ortuño³, I. Besada¹, JA. de Frutos¹, O. Estrada Cuxart⁵, E. Isusquiza¹, S. Ruiz Bilbao²

¹ULMA Medical Technologies. Departamento de Desarrollo. Oñati, Gipuzkoa. ²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP). Badalona. Barcelona. ³Dirección de Sistemas de Información. HUGTiP. Badalona. Barcelona. ⁴Grup de Recerca en Innovació, Economia de la Salut i Transformació Digital. Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP). ⁵Direcció d'Estratègia Assistencial i d'Innovació. HUGTiP. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Susana Ruiz-Bilbao

E-mail: sruiz.germanstrias@gencat.cat

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) supera el 60% en mayores de 60 años². La Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) tiene una prevalencia del 13,3% en los mayores de 18 años³ y la dislipemia tiene una prevalencia de casi el 25%⁴ en la población adulta a nivel nacional. Una detección temprana posibilita un manejo correcto de estas enfermedades, con el objetivo de prevenir futuros accidentes cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Las calculadoras de riesgo cardiovascular (RCV), como SCORE⁵, el *Framingham Risk Score*⁶ o REGICOR⁷, se crean mediante el análisis de grandes cohortes para identificar factores de riesgo, desarrollar modelos matemáticos y construir herramientas de cálculo validadas en poblaciones clínicas. Una de sus principales limitaciones

es su falta de precisión, ya que se basan en modelos matemáticos que no pueden tener en cuenta todas las variables individuales de cada paciente, y tampoco pueden predecir con precisión los eventos cardiovasculares en un individuo específico, pues solo estiman el riesgo de la población general^{8,9}.

Frente a las calculadoras de RCV, los métodos basados en el análisis de imagen médica pueden proporcionar una evaluación más precisa y detallada del estado cardiovascular de un paciente⁹. Procedimientos invasivos, como la angiografía por catéter, han sido sustituidos paulatinamente por otras técnicas como tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN), la ecocardiografía o la ecografía Doppler de troncos supraaórticos, para detectar enfermedad coronaria y vascular en los últimos tiempos¹⁰⁻¹³.

Frente a las calculadoras de RCV, los métodos basados en el análisis de imagen médica pueden proporcionar una evaluación más precisa y valiosa sobre la presencia de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular (FRCV)¹⁴.

Sin embargo, también pueden ser costosos y no están ampliamente disponibles. Por lo tanto, se necesita una alternativa no invasiva y más accesible para la detección temprana de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular.

El ojo es una ventana que, de forma directa, a través de su capa más interna, la retina, nos puede proporcionar información sobre el estado de salud del sistema cardiovascular. Las arterias de la retina comparten características anatómicas y fisiológicas con los vasos del riñón, el cerebro y el corazón, por tanto, la afectación retiniana debida a FRCV, como la hipertensión, la DM y la dislipidemia, representarán un reflejo de la afección en estos órganos. Estos FRCV inducen disfunción endotelial, con la consiguiente vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo.

Esta descrito que la severidad de las anomalías del fondo de ojo puede ser predictoras de la gravedad en pacientes hipertensos¹⁵. Los cambios en el diámetro vascular de la retina también se han asociado de forma independiente con la incidencia de accidente cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares, mortalidad e insuficiencia renal¹⁶.

El fondo de ojo de pacientes hipertensos presenta cambios en la retina que incluyen signos típicos, tales como aplastamiento en los cruces arteriovenosos, estrechamiento arteriolar¹⁷⁻¹⁹, microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados algodonosos y edema de papila. De hecho, en el OCT macular, se observa una disminución del grosor en diferentes capas de la retina²⁰. Se ha demostrado que estos cambios confieren un riesgo más elevado de sufrir daño orgánico a nivel del corazón, el riñón, el cerebro, el ojo, la vasculatura periférica y la incidencia de eventos cardiovasculares²¹.

Sin embargo, no hay criterios definidos que establezcan la utilidad del cribado poblacional con retinografía en aquellos pacientes con HTA bien controlada, ya que se ha constatado en los últimos años, en diferentes estudios, que el fondo de ojo, en los cribados en estadios iniciales, tiene un alto grado de interpretación subjetiva entre diferentes evaluadores, aun siendo expertos, y por tanto, no es reproducible²².

Es por ello que el fondo de ojo, en pacientes con HTA, no se solicita como cribado, sino cuando existe un mal control o complicaciones derivadas de la HTA (grados 2 y 3), como puede ser la nefropatía y ante la presencia de crisis hipertensivas arteriales graves (grado 4).

La OCT es una herramienta de imagen no invasiva para el diagnóstico y la exploración de las estructuras en la retina, mediante la obtención de cortes transversales de alta resolución de las diferentes capas de la retina que, una vez apilados, permiten una exploración tridimensional a una escala cuasicelular. En la actualidad, se considera a la OCT la herramienta principal para el diagnóstico no solo de enfermedades que afecten a la retina, sino también para la detección de aquellos hallazgos retinianos secundarios a patologías sistémicas.

En los últimos años, varios artículos han constatado cambios en los OCT de pacientes hipertensos²³. Algunos grupos han encontrado adelgazamiento en la capa de fibras nerviosas retiniana, la reducción del volumen macular total y las capas de células ganglionares en casos de HTA^{24,25}. También se ha visto que la ateromatosis subclínica en la porción común de la carótida²⁶ o el hábito tabáquico²⁷ tienen efectos a nivel del grosor macular y la capa de fibras nerviosas retiniana.

De esta manera, el desarrollo de un modelo de IA capaz de identificar biomarcadores a través de retinografías digitales y OCTs permitiría la identificación del daño orgánico en ausencia de cualquier síntoma clínico. Esta solución nos brindará potencialmente nuevas estrategias destinadas a revertir o retrasar la progresión de la enfermedad cardiovascular y prevenir futuros eventos clínicos.

La identificación de biomarcadores específicos de los factores de riesgo cardiovasculares mediante modelos de IA de análisis de imagen médica, permitirá comenzar con el tratamiento precozmente, reduciendo así el riesgo de padecer eventos con alta morbilidad, como el ictus y el infarto de miocardio.

El objetivo del proyecto AI4Ret es llevar a cabo la predicción de la presencia de factores de riesgo cardiovascular a partir de imágenes de la retina. Este capítulo presenta los primeros resultados de la fase inicial de este proyecto en la predicción de factores de riesgo cardiovasculares, como son la diabetes, la HTA y la dislipidemia a partir de imágenes de retina.

Material y método

Extracción de datos

La base de datos proviene del servicio de oftalmología del HUGTiP, e incluye el sexo, la edad, los FRCV registrados y los volúmenes de OCT adquiridos con el DRI OCT Triton de Topcon, mediante

una recolección retrospectiva, conteniendo un conjunto parcial de las imágenes adquiridas desde 2011 hasta 2020.

Limpieza y anotación de los datos

La base de datos contiene un total de 2509 imágenes de OCT pertenecientes a 380 pacientes, de los cuales se disponen las etiquetas con los FRCV de 274 pacientes. Asimismo, se han aplicado varios filtros de limpieza en los datos, de tal manera que se obtiene una base de datos final de 1.832 imágenes. Estos filtros consisten en la eliminación de aquellos estudios incompletos, es decir, en los que falta la imagen OCT de algún ojo. Además, se han eliminado los estudios repetidos del mismo día de cada paciente, dejando únicamente el estudio con la fecha más tardía, asumiendo que debería ser la de mejor calidad. Una vez se ha limpiado la base de datos, se ha comenzado con la anotación de las imágenes en la plataforma de anotación de ULMA (Figura 1). El primer paso es clasificar aquellas imágenes con una calidad suficiente como para realizar un diagnóstico correcto sobre las mismas.

Además, se ha anotado la presencia de patología macular junto con el etiquetado de alteraciones intrarretinianas, alteraciones en la retina externa y en la interfase vitreomacular. Por último, también se ha anotado la presencia de diversas patologías, entre

las cuales encontramos: degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (seca y húmeda), edema macular diabético (EMD), edema macular por oclusión venosa, coriorretinopatía serosa central, desprendimiento de retina, tracción vitreomacular, membrana macular epirretiniana y agujero macular (lamelar o espesor completo).

En la Figura 2, se puede observar el proceso de limpieza de la muestra inicial, hasta obtener las 324 imágenes OCT que se utilizarán para el desarrollo de los experimentos, las cuales pertenecen a 125 pacientes sin patología macular diagnosticada y con buena calidad de imagen, diagnosticadas por oftalmólogos especialistas.

La distribución de sexos de los pacientes del conjunto es: 55% mujeres y 45% hombres. La edad de los pacientes se encuentra entre los 22 y 89 años, con una media de edad de 60 ± 16 años.

Análisis exploratorio de los datos y de las anotaciones

Se disponen los FRCV de 274 pacientes del total de 352. Las prevalencias de los factores de riesgo son las siguientes: 52% HTA, 16% cardiopatías, 21% insuficiencia renal crónica, 5% DM1, 35% DM2, 57% dislipemia, 39% obesidad y 7% ictus.

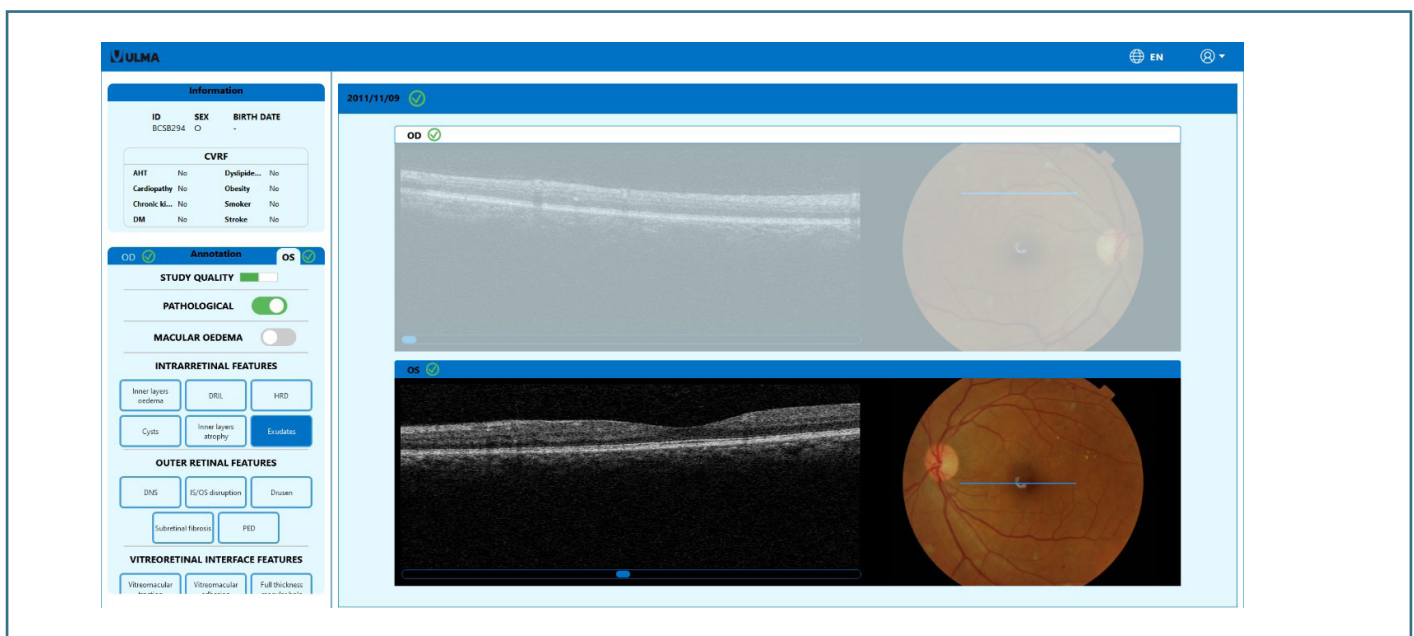


Figura 1. Plataforma de anotaciones AI4Ret.

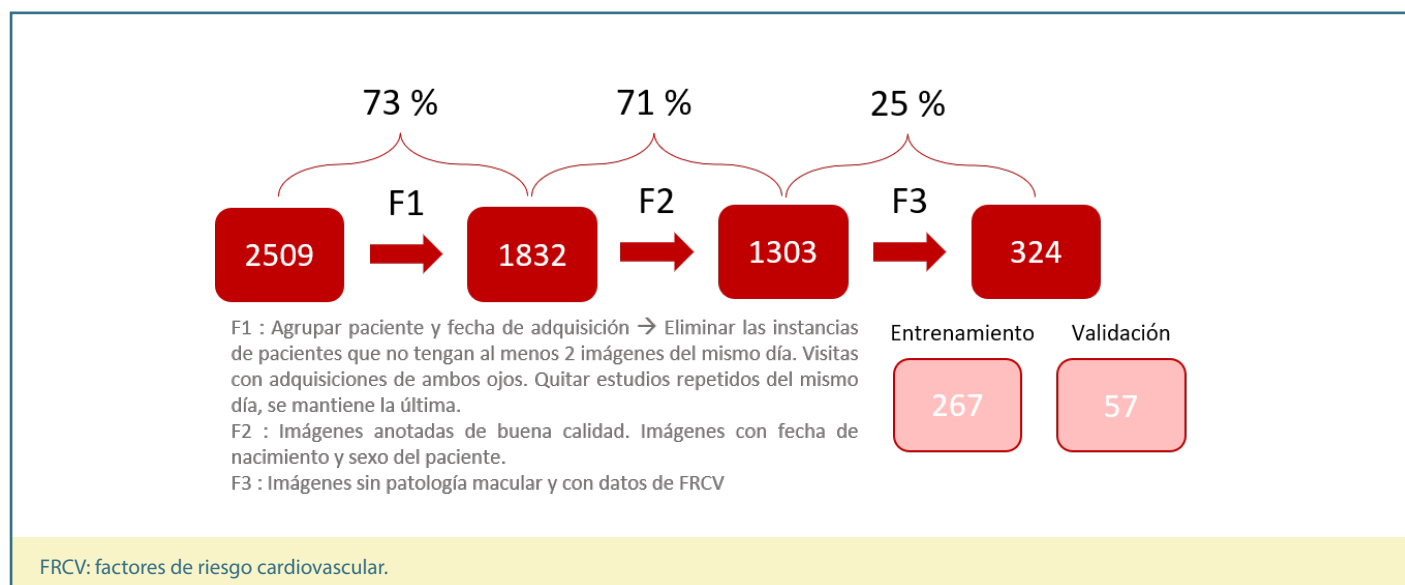


Figura 2. Criterios de exclusión para la limpieza del conjunto de tomografía de coherencia óptica.

Uno de los factores de riesgo que más condicionan estas prevalencias es la obesidad. Entre los pacientes con obesidad (106 de 274), las prevalencias aumentan hasta el 68% en HTA, el 21% en cardiopatías, el 30% en insuficiencia renal crónica, el 5% en DM1, el 52% en DM2, el 70% en dislipemia y el 11% en ictus. Estas prevalencias representan un incremento entre un 150 y un 200% sobre las prevalencias de los pacientes no obesos, en todos los valores, excepto en la DM1, en la cual se mantiene una prevalencia similar, debido a su origen de factor genético.

Conjunto de datos

De cara a llevar a cabo una primera estimación de los FRCV, se han extraído de la base de datos las imágenes anotadas como sanas, sin patologías. En total, se han seleccionado 324 imágenes de 125 pacientes. Este conjunto se ha dividido en dos subconjuntos de imágenes: el 80% de los pacientes (267 imágenes) para entrenamiento y el 20% restante para validación (57 imágenes).

Preprocesado de las imágenes

Las OCT han sido preprocesadas utilizando la librería MONAI, la cual integra funcionalidades para su uso con imágenes médicas. El *pipeline* de preprocesamiento se muestra en la Figura 3.

Una vez terminado el preprocesamiento, se disponen de 324 OCT con resolución $64 \times 64 \times 64$ (*b-scan* $\times$ *a-scan* $\times$ profundidad).

En cuanto a los FRCV, se disponen los datos de presencia de HTA, DM1, DM2, dislipemia, hábito de fumar y obesidad de cada paciente. Se han escogido únicamente la HTA, la DM2 y la dislipemia como factores de riesgo para la predicción, debido a que estas etiquetas están balanceadas. La DM1, la obesidad y el hábito tabáquico, se han descartado debido a que ninguna de ellas alcanza como positivos el 10% de todo el conjunto, y por lo tanto, se utilizarían muy pocas imágenes para el entrenamiento del modelo, y aún menos para la validación del mismo. Teniendo en cuenta lo mencionado, la distribución de los FRCV utilizados en el modelo los podemos ver en la Tabla 1.

Arquitectura de red convolucional

Se ha utilizado EfficientNet en su variante B0, la cual se ha adaptado a los requisitos 3D del experimento y se ha entrenado con imágenes de resolución $64 \times 64 \times 64$. El modelo se entrena conjuntamente con las etiquetas de HTA, DM2 y dislipemia, la cual obtiene como salida la predicción de cada una de ellas a partir de redes lineales independientes. La última activación de la red es una función sigmoide, la cual devuelve una salida con valores entre 0 y 1 (Figura 4).

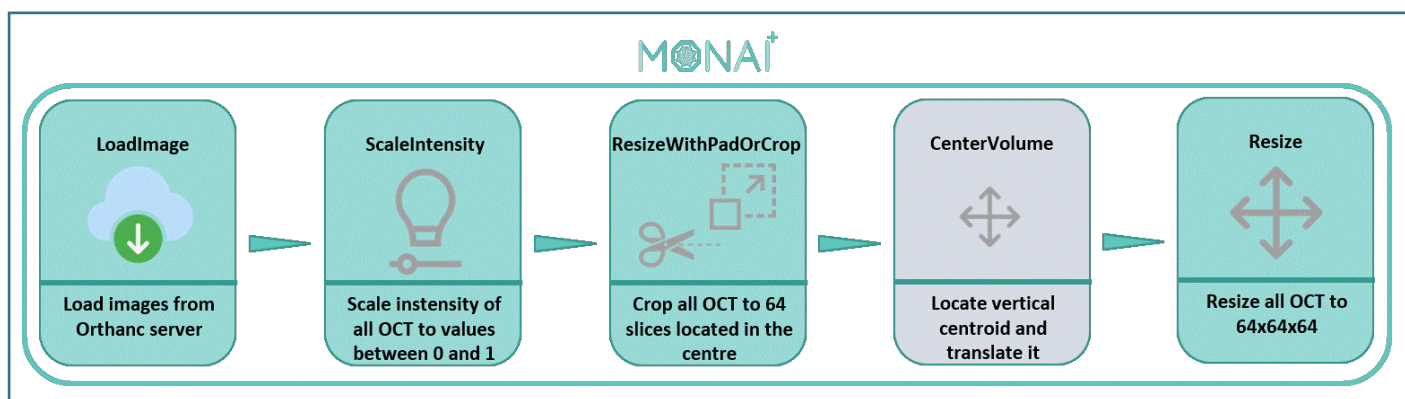
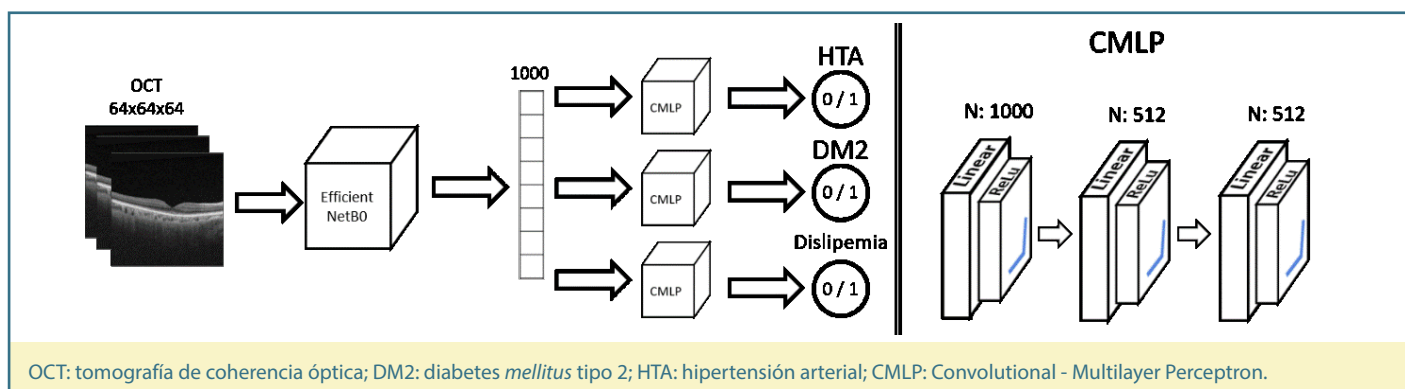


Figura 3. Pipeline de preprocesamiento para el conjunto de tomografía de coherencia óptica.



OCT: tomografía de coherencia óptica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; CMLP: Convolutional - Multilayer Perceptron.

Figura 4. Arquitectura de red convolucional.

FRCV	Sí	No
HTA	162 (50%)	162 (50%)
DM2	121 (37%)	203 (63%)
Dislipemia	197 (61%)	127 (39%)

DM2: diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 1. Distribución de factores de riesgo cardiovascular de la base de datos.

Entrenamiento

Se ha dividido la base de datos para el entrenamiento (80%) y la validación (20%). Teniendo en cuenta que puede haber varias imágenes del mismo paciente, se han agrupado de tal manera que no haya imágenes del mismo paciente en cada uno de los subcon-

juntos. La distribución final para el entrenamiento y la validación es de 267 y 57 imágenes OCT, respectivamente. Se han utilizado técnicas de aumento de datos, como desplazar, rotar y escalar el volumen original, para reducir el sobreentrenamiento de la red.

La función de coste objetivo de la red es una entropía cruzada binaria, la cual se optimiza mediante el algoritmo de optimización Adam.

Las métricas de evaluación que se han analizado para determinar el rendimiento del modelo son el coeficiente kappa de Cohen, la sensibilidad y la especificidad. El coeficiente kappa de Cohen permite medir la concordancia entre la predicción y los resultados reales. Esta métrica ayuda a identificar el momento en el que se obtiene la mejor sensibilidad y especificidad de manera conjunta. La sensibilidad y la especificidad miden la capacidad de acierto en la predicción de la clase positiva y la clase negativa, respectivamente.

HTA	Predicción				DM2	Predicción				Dislipemia	Predicción		
Real		0	1		Real		0	1		Real		0	1
	0	18	8			0	24	12			0	18	6
	1	5	26			1	3	18			1	9	24
DM2: diabetes <i>mellitus</i> tipo 2; HTA: hipertensión arterial.													

Figura 5. Matriz de confusión de las predicciones de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia.

Resultados y discusión

El rendimiento obtenido es muy positivo, considerando la reducida muestra de la que se dispone para el entrenamiento y la validación del modelo (267 y 57 imágenes OCT, respectivamente) en esta primera fase del proyecto. En particular, se han obtenido una sensibilidad y especificidad del 84 y el 69% para la HTA, el 86 y el 67% para la DM2, y el 74 y el 78% para la dislipemia. Estos resultados indican la capacidad del modelo para identificar correctamente algunas de estas enfermedades metabólicas a partir de imágenes OCT, lo cual refleja que existen alteraciones morfológicas retinianas en pacientes que no presentan patologías retinianas, pero que, por el contrario, sí que sufren alguna alteración metabólica, como la HTA, la DM2 y la dislipemia.

En la Figura 5, se muestra la matriz de confusión de los resultados obtenidos en las predicciones sobre la muestra de validación.

El mayor acierto sobre el total de la muestra de validación lo alcanza la HTA, con un 77%. Por otro lado, la DM2 y la dislipemia obtienen el mismo valor de acierto, un 74%.

Conclusiones

Se ha llevado a cabo la extracción y limpieza de datos de una cohorte de pacientes del servicio de oftalmología del HUGTiP. La cohorte ha sido anotada por oftalmólogos expertos, determinando las patologías presentes en cada una de las imágenes.

Se han seleccionado los pacientes sin patologías retinianas para el entrenamiento de una red neuronal que predice la presencia de DM2, HTA y dislipemia.

Los resultados alcanzados muestran que es posible llevar a cabo la predicción de estos FRCV empleando únicamente imágenes

de la retina. Concluyen que estos FRCV generan cambios morfológicos en la estructura retiniana que *a priori* son inapreciables al ojo humano, pero pueden ser predichos a través de la IA. Se espera que mediante este tipo de biomarcadores, en un futuro, se puedan desarrollar calculadoras totalmente personalizadas para medir el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares e ictus.

Como consecuencia de los resultados positivos obtenidos durante esta primera fase del proyecto, se ha optado por empezar a trabajar en una segunda fase del mismo, durante la cual se ampliará la cohorte de pacientes estudiada, con el objetivo de mejorar la eficacia de las redes desarrolladas y obtener unos biomarcadores con mayor potencial predictivo.

Durante esta segunda fase, también se estudiará el comportamiento de estos biomarcadores en imágenes de pacientes patológicos, y se incluirán pacientes de otras poblaciones e imágenes adquiridas con otros equipos de OCT, para confirmar la eficacia de los biomarcadores y descartar posibles artefactos en la muestra que estuvieran produciendo los resultados observados.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. [Nota de prensa]. [Internet]. En: Who.int/es. OMS; 17 May 2017. [Citado 29 May 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Banegas JR, Rodríguez F, De la Cruz JJ, De Andrés B, Del Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin*. Barcelona. 1999;112(13):489-94.
- Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-8.
- Núñez-Cortés JM, Alegría E, Álvarez-Sala LW, Ascaso-Gimilio J, Lahoz-Rallo C, Mantilla-Morató T, et al. Documento Abordaje de la dislipi-

- demia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte III). *Clín Investig Arterioscler*. 2012;24(2):102-7.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al*. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
 6. Flueckiger P, Longstreth W, Herrington D, Yeboah J. Revised Framingham Stroke Risk Score, Nontraditional Risk Markers, and Incident Stroke in a Multiethnic Cohort. *Stroke*. 2018;49(2):363-9.
 7. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, *et al*. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-94.
 8. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation*. 2013;127(19):1948-56.
 9. Farzadfar F. Cardiovascular disease risk prediction models: challenges and perspectives. *Lancet Glob Health*. 2019;7(10):e1288-9.
 10. Mangla A, Oliveros E, Williams KA, Kalra DK. Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42(10):316-66.
 11. Channon KM, Newby DE, Nicol ED, Deanfield J. Cardiovascular computed tomography imaging for coronary artery disease risk: plaque, flow, and fat. *Heart*. 2022;108(19):1510-5.
 12. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: Evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e122-31.
 13. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Andrei V A, Baker JD, Bluth E, *et al*. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.
 14. López-Jiménez F, Attia Z, Arruda-Olson AM, Carter R, Chareonthaitawee P, Jouni H, *et al*. Artificial Intelligence in Cardiology: Present and Future. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(5):1015-39.
 15. Roldán Suárez C, Campo Sien C, Segura de la Morena J, Alcázar de la Ossa JM. Importancia de la valoración del fondo de ojo en el paciente hipertenso. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2004;21(4):197-204.
 16. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336-45.
 17. Allon R, Aronov M, Belkin M, Maor E, Shechter M, Fabian ID. Retinal Microvascular Signs as Screening and Prognostic Factors for Cardiac Disease: A Systematic Review of Current Evidence. *Am J Med*. 2021;134(1):36-47.e7.
 18. Wu IW, Sun CC, Lee CC, Liu CF, Wong TY, Chen SY, *et al*. Retinal neurovascular changes in chronic kidney disease. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(7):e848-55.
 19. Kasumovic A, Matoc I, Rebic D, Avdagic N, Halimic T. Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients. *Med Arch*. 2020;74(3):191-4.
 20. Kong M, Kwun Y, Sung J, Ham DI, Song YM. Association Between Systemic Hypertension and Macular Thickness Measured by Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(4):2144-50.
 21. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):213-21.
 22. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, *et al*. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation*. 2003;108(18):2230-5.
 23. MacGillivray TJ, Trucco E, Cameron JR, Dhillon B, Houston JG, Van Beek EJ. Retinal imaging as a source of biomarkers for diagnosis, characterization and prognosis of chronic illness or long-term conditions. *Br J Radiol*. 2014;87(1040):20130832.
 24. Bursali Ö, Altıntaş Ö, Ağır A, Yüksel N, Özkan B. Optical coherence tomography measurements in patients with systemic hypertension. *Scott Med J*. 2021;66(3):115-21.
 25. Lee WH, Park JH, Won Y, Lee MW, Shin YI, Jo YJ, *et al*. Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2019;9(1):156.
 26. Chen Y, Yuan Y, Zhang S, Shaopeng Yang, Junyao Zhang, Xiao Guo, *et al*. Retinal nerve fiber layer thinning as a novel fingerprint for cardiovascular events: results from the prospective cohorts in UK and China. *BMC Med*. 2023;21(1):24.
 27. García-Martín E, Ruiz de Gopegui E, León-Latre M, Otín S, Altemir I, Polo V, *et al*. Influence of cardiovascular condition on retinal and retinal nerve fiber layer measurements. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189929.