

Métodos complementarios básicos y avanzados (enfermedad complicada) Búsqueda de lesión en órgano blanco

Basic and advanced complementary methods (complicated disease) Search for white organ injury

DRES. VIRGINIA SALAZAR MATOS, CRISTINA LOPEZ SÁNCHEZ, RAMEZ CONSTANTINO CHAHIN,
MARIFLOR VERA, ERIK DÁVILA (VENEZUELA)

La HA puede ocasionar complicaciones en diferentes órganos diana. Es necesario valorar el riesgo individual y diseñar un tratamiento adecuado para así disminuirlas. Alrededor del 50% de los pacientes mal controlados presentarán cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal (1). El miocardio, sobre todo el ventrículo izquierdo, es uno de los más afectados. Sin embargo, antes de que se desarrolle la hipertrofia ventricular izquierda, pueden observarse alteraciones de la función diastólica. Al aumentar mínimamente la masa del ventrículo izquierdo, hay un aumento de la contractilidad aumentando el inotropismo y la tensión de la pared. Esto trae como consecuencia prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica desencadenando disfunción diastólica.

En la HA no controlada hay aumento de la demanda del miocardio, con mayor carga hemodinámica pudiendo progresar a insuficiencia cardíaca congestiva. Fisiopatológicamente se produce un aumento de la postcarga con elevación de la resistencia vascular periférica ocasionando adaptaciones funcionales anormales como el patrón anormal del llenado diastólico con menor capacidad de vasodilatación coronaria (2). El ecocardiograma juega un papel fundamental que permite medir la geometría y función sistólica y diastólica con valor pronóstico, permitiendo tomar decisiones terapéuticas. La hipertensión desencadena cambios estructurales con desarrollo de disfunción endotelial. Este remodelado unido a la sobrecarga tensional crónica compromete perfusión, estructura y función cardíaca. La cardiopatía hipertensiva se define como presencia de hipertrofia ventricular en ausencia de otras causas. Sin embargo, también se producen alteraciones en la aurícula izquierda y ventrículo derecho que predisponen a insuficiencia cardíaca y arritmias (3).

El ecocardiograma es un método sensible, de bajo costo y permite evaluar el tipo de geometría ventricular izquierda con los diferentes patrones de remodelado, la función diastólica y la masa ventricular. Además, se pueden realizar mediciones auriculares diagnosticando crecimientos auriculares y valoración del flujo mitral con el doppler pulsado. En definitiva, es el método de elección para el estudio del paciente hipertenso (3).

El electrocardiograma es una herramienta clínica muy valiosa, con gran utilidad para el diagnóstico de trastornos del ritmo, alteraciones hidroelectrolíticas, cardiopatías isquémicas, anomalías en el crecimiento de cavidades, entre otras. Es la prueba cardiovascular con mayor uso y más antigua (4). Es útil para la detección de hipertrofia ventricular con criterios diagnósticos electrocardiográficos precisos permitiendo así identificar los grupos de pacientes con mayor riesgo de morbimortalidad (5).

La radiografía de tórax es la exploración radiológica más usada con gran información anatómica. Es de bajo costo y muy utilizada por los clínicos. Una adecuada interpretación ofrece grandes ventajas diagnósticas; sin embargo, es frecuente el error de interpretación, pues existen factores que intervienen como la técnica radiológica, las características del paciente (ej. obesidad, posición al realizar la proyección, edad), que deben ser tomados en cuenta al interpretar una radiografía. El crecimiento ventricular puede ser identificado

en una radiografía complementado con la proyección lateral. Igualmente proporciona cambios radiológicos que permiten identificar hipertensos no diagnosticados (6).

La resonancia magnética cardíaca es considerada un método confiable, de alta reproductibilidad con facilidad de uso y con excelente calidad de imagen. Es una prueba que complementa a la ecografía diagnóstica de alta seguridad con grandes ventajas. Tiene un gran número de aplicaciones clínicas dirigidas principalmente a enfermedad arterial coronaria, miocardiopatías (dilatadas e hipertrófica, así como de otros orígenes), cardiopatías valvulares, congénitas y tumores cardíacos. Existe un considerable interés en el desarrollo de la resonancia intervencionista (7).

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) es una herramienta diagnóstica y de seguimiento útil para la evaluación epidemiológica, estratificación de riesgo y ajuste terapéutico, con aplicación de la cronoterapia a través del análisis del patrón circadiano de la presión arterial. Es un método sencillo, de bajo costo y con gran aplicabilidad, capaz de identificar individuos con alto riesgo de complicaciones renales, isquémicas cardíacas y en el sistema nervioso central (8).

Daño vascular

Desde hace muchas décadas se conoce que la elevación de los valores de la (PA) desencadena múltiples alteraciones neurohumorales, hemodinámicas y metabólicas (9). Los órganos blanco de impacto en la elevación de la PA no pueden ser otros que aquellos con gran componente vascular, por ende los vasos en sí. Las arterias, a medida que envejecemos, se endurecen y se hacen menos elásticas, pero con la PA alta esto tiende a acelerarse (arteriosclerosis).

Evaluar las alteraciones tanto estructurales como funcionales de los vasos sanguíneos impone conocer la existencia de incremento de la tonicidad arterial consecutiva a hiperactividad simpática, activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), liberación de endotelinas, reducción de la producción de óxido nítrico, disminución del tono parasimpático, incremento en la producción de angiotensina e hiperviscosidad sanguínea.

Estos sucesos llevan a un remodelado parietal precoz, hipertrofia del músculo liso, proliferación del tejido conectivo

con la consiguiente reducción de la luz arterial e incremento de las resistencias periféricas. Estos cambios, predominantes en arterias pequeñas, se acompañan al mismo tiempo de deterioro de la capa elástica de arterias mayores (aorta) condicionando la alteración de la denominada “compliance” arterial (10, 11).

Estas alteraciones son factibles de diagnóstico por diferentes métodos:

1. Ecocardiográfico (Ultrasonografía)

Observación en modo bidimensional: comportamiento de la raíz aórtica produciendo una ondulación secuencial latido a latido que será tanto menor cuanto mayor es la rigidez del vaso, pudiendo llegar a límites de aplanamiento total sin referencia secuencial de latidos.

Engrosamiento de la pared arterial (Grosor íntima-media (GIM) carotídeo > 0.9 mm) o placa aterosclerótica. - Evidencia de placas ateroscleróticas (arteria carótida, aorta, ilíaca, femoral).

2. La detección de la “onda de pulso”

Compuesta por dos accidentes: la onda principal de eyección sistólica, mayor (onda incidente) y una onda secundaria, menor, inmediata a la primera consecuencia del impacto sobre la pared arterial del volumen sanguíneo reflejado por el cierre aórtico. Traducción clínica de este evento: “presión de pulso” (diferencia entre presión arterial sistólica y diastólica), cuya magnitud se correlaciona en forma directa con eventos cardiovasculares.

La progresiva rigidez arterial, hará a la precocidad a la inscripción de la onda refleja pudiendo en casos extremos llegar a sumarse a la onda incidente, con dicción homologable a hiperresistencia extrema y borramiento ecogénico de la ondulación arterial. Tal situación llevada a la clínica correspondería a aquellas hipertensiones sistólicas con normo o hipotensión diastólica entidad predominante en el anciano (hipertensión sistólica aislada) y de diaria observación (12, 13).

3. Índice Tobillo Brazo (ITB)

Es la principal prueba no invasiva para el diagnóstico de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores. El ITB

Tabla 17. Cuadro comparativo entre diferentes métodos de diagnóstico para miocardiopatía hipertensiva.

Método	ECG	Modo M	Eco-2D	Eco -3D	RM cardíaca
Sensibilidad	Baja	Moderada	Alta	Alta	Alta
Especificidad	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Costo	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado	Alto
Disponibilidad	Alta	Alta	Alta	Baja	Baja
Complejidad	Baja	Baja	Moderada	Alta	Moderada
Reproducibilidad	Moderada	Moderada	Moderada	Baja	Alta

Fuente: Cabrera F. Guía esencial de ecocardiografía, Sociedad española de cardiología, editorial médica panamericana, 2011. (3)

es un marcador importante de la enfermedad cardiovascular y predice los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Los valores bajos del ITB ($<0,90$) predicen arteriosclerosis, enfermedad arterial coronaria y enfermedad de las arterias carótidas. En varios estudios un ITB bajo se ha asociado a un alto riesgo de morbimortalidad cardiovascular (14). También, en relación con la rigidez de las arterias, un ITB muy elevado ($> 1,40$) se asocia a mayor mortalidad (15). Un análisis observacional prospectivo del estudio UKPDS muestra que la incidencia de amputaciones y mortalidad relacionadas con la enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos tiene una relación estrecha e inversa con la PAS alcanzada con el tratamiento (16, 17).

4. Otros métodos diagnósticos

Existen otros métodos usados en investigación para detectar el daño orgánico vascular que no se puede proponer para uso clínico:

- El aumento del cociente pared/lumen se puede determinar en tejidos subcutáneos obtenidos mediante biopsia de glúteo. Estas determinaciones pueden demostrar alteraciones tempranas en la diabetes y la hipertensión arterial y tienen valor predictivo de la morbimortalidad cardiovascular (18, 19), pero su carácter invasivo hace que esta prueba no sea adecuada para uso clínico general.
- El aumento del calcio coronario, cuantificado mediante tomografía computarizada de alta resolución cardíaca, también se ha validado de forma prospectiva como predictor de enfermedad cardiovascular y como parámetro muy eficiente para la reclasificación de adultos asintomáticos en una categoría de riesgo cardiovascular moderado o alto (20,21), pero su escasa disponibilidad y el alto coste de los equipos suponen un serio problema.
- La disfunción endotelial predice el resultado clínico en pacientes con distintas enfermedades cardiovasculares (22), aunque hasta la fecha los datos sobre HA son escasos (23,24). Por otra parte, las técnicas disponibles para determinar la respuesta endotelial a distintos estímulos son laboriosas, requieren tiempo y normalmente son invasivas.

Daño renal

Los riñones tienen un rol clave en la regulación de la PA y en la patogénesis de la HA a través del control de la excreción de sodio, del SRAA y la regulación del volumen corporal. Aunque la enfermedad renal crónica es la causa más común de hipertensión secundaria, la HA por sí misma también puede producir daño en la función renal, siendo la nefrosclerosis hipertensiva la segunda causa de diálisis, después de la diabetes (25). La prevalencia de enfermedad renal crónica es mayor en pacientes con diabetes (40,1%) y en los hipertensos (23,2%) que en aquellos sin estas condiciones crónicas. La progresión de la enfermedad renal parece estar relacionada con el grado de control de la PA (26).

El diagnóstico de enfermedad renal inducida por HA está basado en la detección de la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuida y/o la excreción elevada de albúmina en orina (microalbuminuria) (26). La National Kidney Foundation estableció valores estandarizados para definir enfermedad renal usando las fórmulas (MDRD, Cockcroft-Gault o CKD-EPI) que estiman TFG y se clasificó en (27,28):

- Estadio I: TFG ≥ 90 ml·min⁻¹·1,73 m²
- Estadio II: TFG 60–89 ml·min⁻¹·1,73 m²
- Estadio III: TFG 30–59 ml·min⁻¹·1,73 m²
- Estadio IV : TFG 29-15 ml·min⁻¹·1,73 m²
- Estadio V: TFG <15 ml·min⁻¹·1,73 m²

Estas fórmulas ayudan a detectar deterioro leve de la función renal cuando los valores de creatinina sérica están aún dentro de rango normal. Cuando la TFG es menor de 60 ml·min⁻¹·1,73 m², tres diferentes estadios de enfermedad renal crónica son reconocidos.

Leoncini y colaboradores demostraron que menor TFG está asociada con mayor duración de la enfermedad renal, niveles más altos de glucosa sérica, colesterol total, LDLc y cifras de PAS, daño a órgano blanco -principalmente hipertrofia ventricular izquierda- y cambios vasculares de retina. En general, varios estudios han demostrado amplia asociación entre la TFG reducida y el riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, desenlace de la enfermedad cardiovascular y muerte por todas las causas (29,30).

La microalbuminuria es un hallazgo relativamente común en pacientes con HA primaria y su presencia representa un signo de enfermedad preclínica asintomática, lo cual precede y predice la ocurrencia de eventos mórbidos mayores. Se define como la excreción de albúmina en orina entre 30-300mg en 24 horas y debe ser determinada en todos los pacientes diabéticos ya que representa un signo precoz de daño renal en esta población; sin embargo, la microalbuminuria también es un sensible marcador de daño del endotelio vascular, con una asociación bien establecida entre el nivel de proteinuria y la incidencia de mortalidad cardiovascular (26).

Algunos estudios han demostrado que los niveles de microalbuminuria son más elevados en los pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo. Tsioufis y colaboradores (31) demostraron que los pacientes con microalbuminuria tenían una dimensión interna del ventrículo izquierdo (en 21 g/m²) y un engrosamiento relativo de la pared (en 0.05 cm), significativamente mayor comparado con pacientes sin microalbuminuria ($P < .001$). Además, la excreción alta de albúmina está relacionada con hipertrofia ventricular izquierda independiente de la edad, presión arterial, diabetes, raza, creatinina sérica y hábito tabáquico; sugiriendo daño cardíaco paralelo y albuminuria, confirmando el papel de ésta como marcador de riesgo cardiovascular aumentado y daño subclínico (32).

En una amplia variedad de cohortes, cualquier grado de albuminuria ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares, falla cardíaca congestiva, frecuencia de hospitalización, enfermedad arterial

periférica y muerte por todas las causas. En los pacientes hipertensos, diabéticos o no diabéticos, la asociación de albuminuria/proteinuria y reducción de la TFG son particularmente indicadores de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, daño renal y muerte que una sola alteración, por lo que se consideran factores de riesgo independientes y acumulativos, recomendándose su determinación en todo paciente hipertenso (33).

Entre los pacientes hipertensos aproximadamente 25% tiene diabetes mellitus. La combinación de HA con diabetes aumenta el riesgo cardiovascular y renal, eleva sustancialmente la incidencia de enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, retinopatía, enfermedad arterial periférica, disfunción eréctil y falla renal (25).

La cistatina C sérica es otro marcador de función renal que ha sido propuesto por ser un indicador más sensible que la creatinina sérica para estimar la función renal. Niveles elevados de cistatina C están asociados a aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas, especialmente eventos cardiovasculares (23,35).

Lesiones oculares

Exploración del fondo de ojo

Una serie de anomalías oculares están directa o indirectamente asociadas con la HA. Varias enfermedades de la retina tales como la oclusión vascular retiniana (oclusión de arterias y venas), embolia arteriolar retiniana, macroaneurisma, neuropatía óptica isquémica y degeneración macular relacionada con la edad, también pueden estar relacionadas con la HA (36). La retinopatía hipertensiva predice el riesgo a largo plazo de accidente cerebrovascular, independientemente del nivel de presión arterial (37). La exploración del fondo de ojo debería convertirse en rutinaria en todo paciente hipertenso, al comienzo de su evaluación (38) y al menos una vez al año durante la valoración de su tratamiento. Recomendación a favor fuerte.

Lesiones cerebrales

Estudios de neuroimágenes

Aunque la historia clínica y el examen neurológico son casi siempre suficientes para hacer el diagnóstico de apoplejía, la crucial diferenciación entre ictus hemorrágico e isquémico sólo puede establecerse con neuroimágenes, como la tomografía axial computadorizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) (39). Por otra parte, en los pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular demostrada, la RM mostró que las lesiones cerebrovasculares silenciosas son aún más frecuentes (44%) que el daño cardíaco (21%) y renal (26%) subclínico y ocurren frecuentemente en ausencia de otros signos de daño orgánico (33). La principal ventaja de la TAC sobre la RM radica en su rapidez y disponibilidad. Sin embargo, la utilidad diagnóstica de la RM supera ostensiblemente a la de la TAC (33). Recomendación a favor fuerte para evaluación de déficit neurocognitivo.

Evaluación cognitiva

Como los trastornos cognitivos en los ancianos son, al menos en parte, relacionados con la HA, pueden utilizarse pruebas de evaluación cognitiva adecuadas en la evaluación clínica del paciente hipertenso anciano (40). El Mini Mental State Examination (MMSE) es un test que permite valorar el estado cognitivo de los pacientes, internacionalmente usado, aceptado y está adaptado al español. Resulta de fácil aplicación y es corto. El Test del Reloj es un test simple, corto, que no necesita materiales y que no está influenciado por la edad ni la escolaridad (40). Aunque las guías actuales no señalan cuál test es de elección en los pacientes hipertensos, se recomienda la utilización de alguno de los citados. Recomendación a favor fuerte.

Bibliografía

- Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory for the National Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1882.
- Braunwald, Zipes et al: Tratado de Cardiología, texto de Medicina Cardiovascular, 7ma edición volumen I Elsevier Saunders, 2006
- Cabrera F. Guía esencial de ecocardiografía, Sociedad española de cardiología, editorial médica panamericana, 2011.
- Hurst JW. The use of the grant method to interpret electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1878
- Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, et al. Quantitative assessment of electrocardiographic strain predicts increased left ventricular mass: The strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:1:395
- Ohye RG, Kulik TA: Images in cardiovascular medicine. Normal chest x-ray. *Circulation* 2002; 105: 2455
- Souto Bayarri M, Garcia Tahoces P, Masip Capdevilla LR, et al: Semiautomatic quantification of left and right ventricular function in cardiac magnetic resonance imaging. *Radiology* 2011; 53: 39-46.
- Hernández R, López J et al: II Norma venezolana para el Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial y presión arterial y Auto Medición de Presión Arterial Sociedad Venezolana de Hipertensión, 2010.
- Juanatey JR, Ezquerro EA, Vidal JV, Caro JL, Acuna JG, Maqueda IG. Impact of hypertension in cardiac disease in Spain. The CARDIOTENS Study 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(2):139-49
- Capítulos de Cardiología, volumen VII. Hipertensión Arterial. Alteraciones funcionales y estructurales del aparato vascular en la Hipertensión Arterial (volumen 2). Sociedad Argentina de Cardiología. Propulsora Literaria (Edit), Julio, 2000.
- Capítulos de Cardiología, volumen VII: Hipertensión Arterial. Evaluación no invasiva de la función arterial en humanos. (volumen 3). Sociedad Argentina de Cardiología. Propulsora Literaria (Edit), agosto 2000.
- Pearson JD, Morrell CH, Brant LJ, et al. Age-associated changes in blood pressure in a longitudinal study of healthy men and women. *J Gerontol*. 1997;52:M177
- Schiffirin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002;20:71-78.
- Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, Van der Worp HB, De Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:985-97.
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11-23.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419
- Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:701-708.
- De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:238-263.
- Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002;106:3037-3043.

20. 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;108:2230–2235.
21. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584–e636.
22. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijff JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1986–1993.
23. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363–368.
24. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S314–321.
25. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypert* 2017; 35(1):1-17
26. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, et al. Heart Disease and Stroke Statistics- 2013 Update. *Circulation* 2013;127:e6–e245.
27. Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Prevalence of CKD in the United States: a sensitivity analysis using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:218–228.
28. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease. *Kidney Int* 2005;67:2089-2100
29. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, et al. Creatinine clearance and signs of end-organ damage in primary hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2004;18:511
30. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303:423–429.
31. Tsioufis C, Stefanadis C, Toutouza M, et al. Microalbuminuria is associated with unfavourable cardiac geometric adaptations in essential hypertensive subjects. *Journal of Human Hypertension*. 2002;16:249-4.
32. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Am Heart J*. 2002;143:319-26.
33. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, 2013. *J Hypert* 2013; 31: 1281-1357
34. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2007;115:173–179.
35. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2011;305:1545–1552.
36. Bhargava M, Ikram MK, Wong TY. How does hypertension affect your eyes? *J Hum Hypertens* 2012;26(2):71-83.
37. Ong YT, Wong TY, Klein R, Klein BE, Mitchell P, Sharrett AR, et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension* 2013;62(4):706-11.
38. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2310-7.
39. Restrepo L. Diagnóstico de ACV con neuroimágenes. *Acta Neurol Colomb* 2006;22:31-41
40. Nuñez AM, Sobrero M, Guzmán L, Rico V, Díaz I, Novarese M, et al. Hipertensión: perfil psicológico y detección de deterioro cognitivo con Rorschach y mini batería de eficiencia cognitiva. *Anu. Investig* 2014;21:277-284.