



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



NEFROLOGÍA

TESIS:

**“ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO CON LA TASA DE RELLENADO
VASCULAR Y FUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON DOS SESIONES DE
HEMODIÁLISIS POR SEMANA”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. MANUEL ALEJANDRO SÁNCHEZ ÁVILA

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. VALERIA NATALIA FERNÁNDEZ PANIAGUA

TUTORES:

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ

DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZÁLEZ

Morelia, Michoacán. Septiembre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorización de Tesis

Dr. Raúl Leal Cantú
Director del Hospital

Dra. María Patricia Martínez Medina
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez
Jefe de Servicio de Nefrología

Dr. Jesús Arellano Martínez
Asesor de Tesis

Dr. Israel David Campos González
Asesor de Tesis

Dr. Manuel Alejandro Sánchez Ávila
Sustentante

DEDICATORIA

A mis padres y mis hermanos, por su confianza y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mis primeros y más importantes maestros, por ser siempre el motor que me ha impulsado a alcanzar mis sueños, siempre con amor infinito. No me alcanzará la vida para terminar de darles las gracias.

A mis hermanos quienes me han acompañado siempre y cuyo apoyo ha sido invaluable para lograr mis metas.

A mi primer maestro de Nefrología quien pronto se convirtió en mi amigo, por inculcarme la pasión por esta ciencia y arte.

A todos mis maestros en las diferentes etapas de mi vida quienes han sido esenciales para que lograra llegar hasta aquí ya que, parafraseando a Isaac Newton, si he alcanzado a ver más lejos ha sido por estar parado sobre hombros de gigantes.

Especial agradecimiento a mis maestros en este servicio de Nefrología. Su enseñanza no se ha limitado a mi formación académica. Han sido esenciales también para la formación de mi pensamiento crítico y científico, así como mi crecimiento como persona.

A mis amigos, por estar ahí conmigo siempre en tantos momentos felices, pero sobre todo en los momentos difíciles.

A mis pacientes, eternos maestros, parte fundamental de este esfuerzo, por darme la confianza de poner su salud y su vida en mis manos.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
ABREVIATURAS.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
JUSTIFICACIÓN.....	25
HIPÓTESIS.....	26
OBJETIVOS.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
Diseño de estudio.....	27
Universo o población.....	27
Muestra.....	27
Criterios de inclusión.....	27
Criterios de exclusión.....	27
Criterios de eliminación.....	28
Técnicas y procedimiento de recolección de datos.....	28
Definición de variables y unidades de medición.....	31
Análisis estadístico.....	37
Aspectos éticos.....	37
RESULTADOS.....	38
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIONES.....	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

RESUMEN

Introducción: El índice tobillo-brazo (ITB) es un marcador de enfermedad arterial periférica y aterosclerosis tanto en miembros pélvicos como en otros territorios arteriales. La vasodilatación mediada por flujo (VMF) es una evaluación indirecta de la función endotelial. El relleno vascular (RV) de líquido a partir del espacio intersticial es fundamental para compensar los volúmenes de ultrafiltrado durante la HD que ocasionan disminución del volumen intravascular y consecuentemente hipotensión arterial. El RV depende de una microcirculación sana, y al ser el tanto el ITB como la VMF marcadores de salud vascular se realizó el presente estudio con el objetivo de evaluar la asociación del ITB con la tasa de RV y función endotelial en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.

Material y métodos: Se trata de un estudio prospectivo, transversal, observacional y comparativo en 29 pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis crónica que reciben 2 sesiones por semana. Se midió el ITB mediante método oscilométrico previo a la sesión de HD y la VMF mediante ultrasonido Doppler en modo B posterior a las sesiones de HD; mientras que la tasa de relleno vascular se estimó a partir del cálculo del volumen sanguíneo relativo y mediciones seriadas de hematocrito durante las sesiones de HD.

Resultados: Se incluyeron un total de 29 pacientes, con media de edad fue de 42 ± 17 años, con predominio de género masculino (69%), tiempo en hemodiálisis de 3.7 ± 3 años. La media del índice tobillo brazo de este grupo de pacientes fue de 1.15 ± 0.17 . La media del cambio relativo de diámetro de la arteria braquial fue de $4.9 \pm 7.1\%$, mientras que la media del cambio relativo de velocidad de la arteria braquial fue de $18.7 \pm 21\%$. La media del volumen plasmático relativo al final de la sesión fue $91.4 \pm 5.8\%$, media de tasa de relleno vascular de $16.8 \pm 5.4 \text{ ml/min}$ y tasa de relleno vascular normalizada de $16.9 \pm 5.4 \text{ ml/kg/h}$. Se encontró una correlación significativa entre la caída del volumen plasmático y la vasodilatación mediada por flujo ($r=0.395$, $p=0.03$). No se encontró asociación significativa entre el RV y el ITB o entre VMF y el ITB. La media del cambio relativo del diámetro de la arteria braquial fue significativamente mayor los pacientes con un volumen plasmático relativo $\geq 90\%$ vs $\leq 90\%$ (6.83 vs -0.71% , respectivamente; $p=0.008$).

Conclusiones: Existe una correlación positiva entre vasodilatación mediada por flujo y relleno vascular; ambos marcadores de salud microvascular. No existe una correlación entre índice tobillo-brazo y vasodilatación mediada por flujo o entre índice tobillo-brazo y relleno vascular, lo cual sugiere no existir una correlación entre la función macrovascular y microvascular.

ABSTRACT

Introduction: The ankle-brachial index (ABI) is a marker of peripheral arterial disease and atherosclerosis, both in the pelvic limbs and in other arterial territories. Flow-mediated vasodilation (VMF) is an indirect assessment of endothelial function. Vascular refilling (VR) of fluid from the interstitial space is essential to compensate for ultrafiltrate volumes during HD that cause a decrease in intravascular volume and consequently arterial hypotension. The RV depends on a healthy microcirculation, and since both ABI and VMF are markers of vascular health, the present study will be carried out with the aim of evaluating the association of ABI with the rate of RV and endothelial function in patients with two sessions of hemodialysis per week.

Material and methods: This is a prospective, cross-sectional, observational and comparative study in 29 patients with chronic kidney disease on chronic hemodialysis who receive 2 sessions per week. ABI was measured by oscillometric method prior to the HD session and VMF by B-mode Doppler ultrasound after the HD sessions; while the vascular refilling rate was estimated from the calculation of the relative blood volume and serial measurements of hematocrit during the HD sessions.

Results: A total of 29 patients were included, with a mean age of 42 ± 17 years, with a predominance of males (69%), time on hemodialysis of 3.7 ± 3 years. The mean ankle brachial index of this group of patients was 1.15 ± 0.17 . The mean relative change in brachial artery diameter was $4.9\pm 7.1\%$, while the mean relative change in brachial artery velocity was $18.7\pm 21\%$. The mean relative plasma volume at the end of the session was $91.4\pm 5.8\%$, mean vascular refill rate of $16.8\pm 5.4\text{ml/min}$ and normalized vascular refill rate of $16.9\pm 5.4\text{ml/kg/h}$. A significant correlation was found between the fall in plasma volume and flow-mediated vasodilation ($r=0.395$, $p=0.03$). No significant association was found between RV and ABI or between VMF and ABI. The mean relative change in brachial artery diameter was significantly greater in patients with a relative plasma volume $\geq 90\%$ vs $\leq 90\%$ (6.83 vs -0.71% , respectively; $p=0.008$).

Conclusions: There is a positive correlation between flow-mediated vasodilation and vascular refilling; both markers of microvascular health. There is no correlation between ankle-brachial index and flow-mediated vasodilation or between ankle-brachial index and vascular refilling, which suggests that there is no correlation between macrovascular and microvascular function.

ABREVIATURAS

BCM: Body Composition Monitor
DE: Desviación estándar
EAP: Enfermedad arterial periférica
EEII: Extremidades inferiores
EESS: Extremidades superiores
ERC: Enfermedad renal crónica
EVC: Evento vascular cerebral
E/I: Razón agua extracelular/agua intracelular
FC: Frecuencia cardíaca
Hb: Hemoglobina
Hct: Hematocrito
HD: Hemodiálisis
ITB: Índice tobillo-brazo
MESA: Estudio multiétnico de aterosclerosis
OH: Hidratación
PAD: Presión arterial diastólica
PAS: Presión arterial sistólica
PCR: Proteína C reactiva
RBVpost: Volumen sanguíneo relativo post-infusión
RBVpre: Volumen sanguíneo relativo pre-infusión
RBVt: Volumen sanguíneo relativo total
RV: Rellenado vascular
TRV: Tasa de relleno vascular
TUF: Tasa de ultrafiltrado
UF: Ultrafiltrado
VMF: Vasodilatación mediada por flujo
VS: Volumen sanguíneo
VSR: Volumen sanguíneo relativo

MARCO TEÓRICO

Los eventos cardiovasculares persisten como la principal causa de mortalidad y morbilidad entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que se encuentran en hemodiálisis **(1)**. Este incremento en las complicaciones cardiovasculares es evidente desde etapas tempranas de la ERC, incluso antes de que pueda ser detectada una reducción en la tasa de filtrado glomerular **(2)**. La estadificación del riesgo cardiovascular en personas con ERC en base a diferentes scores han fallado y hasta el momento no se han desarrollado marcadores moleculares que lo evalúen **(3)**, posiblemente porque existen diferentes mecanismos para explicar la aterosclerosis en estos pacientes. Debido a ello se ha requerido de nuevas herramientas que de una manera sencilla y confiable evalúen la salud vascular en los pacientes con ERC.

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una manifestación frecuente de aterosclerosis, que puede llevar a claudicación y necesidad de tratamientos quirúrgicos para mejorar los flujos sanguíneos cuando esta se identifica tempranamente; sin embargo, la población con ERC tiende a tener EAP asintomática en los estadios tempranos, lo que retrasa su diagnóstico. Una de las pruebas más ampliamente usadas para diagnosticar EAP en pacientes asintomáticos es el índice tobillo-brazo (ITB) **(4)**.

Índice tobillo-brazo

El ITB es el ratio de la presión arterial sistólica (PAS) medida en el tobillo a la medida en la arteria braquial. Originalmente descrito por Winson **(5)** en 1950, este índice fue propuesto inicialmente para el diagnóstico no invasivo de la EAP en las extremidades inferiores **(6)(7)**. Posteriormente, se ha observado que el ITB es un indicador de aterosclerosis en otros sitios vasculares y puede servir como un marcador pronóstico para eventos vasculares y alteraciones funcionales aún en ausencia de síntomas de EAP **(8)(9)**. Usualmente la PAS en las extremidades inferiores es mayor a la de la arterial braquial, esto se debe a que la onda de la presión sanguínea se amplifica conforme viaja distalmente desde el corazón lo que resulta en un incremento de la PAS y decremento de la presión arterial diastólica. El modelo más ampliamente aceptado para explicar la amplificación de la PAS depende del reflejo retrogrado de la onda a partir de la resistencia de las arteriolas distales, el cual se suma a la onda anterógrada **(10)**. Varios estudios revelan que el reflejo de la onda ocurre en varios sitios del lecho vascular, con algo de atenuación a lo largo del sistema arterial **(11)**. Sin embargo, la onda que es reflejada no es la única explicación para

el cambio en la morfología de la onda de presión. En las piernas, ocurre un remodelado de la estructura de los vasos, lo que resulta en incremento en la presión intraluminal, caracterizado por un incremento en el grosor de las paredes sin cambio en el radio interno **(12)**. Los cambios en el grosor de los vasos que es producto del incremento de la presión hidrostática en las extremidades inferiores con el caminar (posición vertical) ocurre durante el segundo año de vida y esto explica por qué el ITB es de 1.0 en el recién nacido e incrementa a valores del adulto a los 2 o 3 años de edad **(13)**. Así pues, tanto la reflexión de la onda como los cambios en el grosor de los vasos y consecuentemente su rigidez contribuyen a la amplificación de la PAS. Los valores normales en el adulto del ITB van de 0.9 a 1.4, valores <0.9 indican enfermedad arterial periférica y >1.5 aterosclerosis.

Condiciones fisiológicas que afectan el ITB en reposo. La edad, talla, etnicidad e incluso el orden de la medición de las presiones arteriales pueden afectar el resultado del ITB. En estudios poblacionales, el ITB del lado derecho fue en promedio 0.03 más alto que el del lado izquierdo **(14)**. Esta observación puede ser debido al orden de las mediciones (usualmente la pierna derecha primero) y como resultado la reducción temporal en la presión sistémica a lo largo del tiempo (efecto de atenuación de bata blanca). Se puede esperar un incremento en el ITB con el envejecimiento como resultado de la rigidez arterial. Estudios poblacionales transversales y longitudinales indican que el ITB decreciente con la edad, posiblemente debido a un incremento en la prevalencia y progresión de la EAP **(15)**. Es de esperarse que las personas altas puedan tener ITB mayores que personas de talla baja como consecuencia del incremento progresivo de la PAS con una mayor distancia desde el corazón. De hecho, en la población sin enfermedad cardiovascular (ECV), hay una correlación directa entre la talla y el ITB **(16)**. En el estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA); sin embargo, la contribución ajustada de la talla sobre el ITB fue insignificante, <0.01 mayor por cada 20cm de incremento en la talla, después del ajuste por sexo, etnicidad y factores de riesgo **(17)**.

Las diferencias en género sobre el ITB han sido reportadas en varios estudios. Entre participantes sin factores de riesgo tradicionales para ECV en el Estudio de Diabetes del Valle de San Luis **(18)**, el promedio de ITB fue 0.07 menor en mujeres que en hombres, los ajustes para talla no eliminaron las diferencias observadas. Después de ajustes multivariados, el ITB fue 0.02 más bajo en mujeres que en hombres en el subgrupo de participantes del MESA sin EAP y con factores de riesgo para aterosclerosis. Los participantes de raza negra libres de EAP tuvieron un ITB 0.02 más bajo que sus contrapartes de raza blanca no hispanos después del ajuste multivariado, esto fue

consistente con una observación previa del Estudio Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (ARIC) **(19)**. Las diferencias étnicas son probablemente resultado de la influencia genética, Carmelli y cols **(20)** midieron el ITB de gemelos ancianos monocigotos y dicigotos hombres, y estimaron que el 48% de la variabilidad en el ITB puede ser atribuida a factores genéticos. La ancestralidad europea se asoció con probabilidad baja de EAP (ITB <0.9) en comparación con participantes hispanos y negros en el MESA **(17)**.

Se ha reportado una relación inversa entre el ITB y la frecuencia cardíaca en personas sin enfermedades cardíacas y en personas referidas a un laboratorio vascular. En un estudio **(21)**, se observó una diferencia incrementada entre la PAS periférica y central durante la colocación de marcapasos con incrementos de frecuencia cardíaca de 60 a 110 latidos por minuto. Con el incremento de la frecuencia cardíaca, la relación de la presión braquial a la central aumentó en 0.012 unidades por cada 10 latidos cardíacos por minuto, mientras que el índice de amplificación (la diferencia entre el primero y segundos picos de la forma de onda arterial central) decrementa. Esto fue atribuido a una reducción en la duración de eyección, la cual causa un cambio en la onda de reflexión dentro de la diástole asociada con un incremento de la frecuencia cardíaca. En el estudio MESA **(17)**, la frecuencia cardíaca no correlacionó con el ITB. Debido a que el ITB es una razón, en teoría esta no se afecta con incremento o decremento de la presión arterial. Por ejemplo, los cambios en el volumen sanguíneo después de hemodiálisis no alteran el ITB, a pesar de una remoción significativa de líquido y reducción en la presión arterial **(22)**.

El ITB en la práctica clínica.

ITB Como método diagnóstico de EAP en extremidades inferiores.

EL ITB ha sido comparado con una variedad de métodos para determinar la presencia de EAP, el rendimiento diagnóstico del ITB varía de acuerdo con la población estudiada, el punto de corte y la técnica usada para detectar flujo en las arterias del tobillo. La sensibilidad y especificidad del ITB con técnica Doppler va de 0.17 a 1.0 y de 0.8 a 1.0, respectivamente **((23)(23)23-38)**. Las sensibilidades más bajas (0.53-0.70) se reportan en pacientes diabéticos **(34,35)**. La sensibilidad y especificidad del ITB medido con métodos oscilométricos varían de 0.29 a 0.93 y de 0.96 a 0.98, respectivamente. Las curvas ROC son mayores para el ITB medido por Doppler (0.87-0.95) que el medido por método oscilométrico (0.80-0.93) **(24,31,35,37)**. La mayoría de los estudios usados para evaluar la exactitud del ITB generalmente incluyen varios casos de EAP en los cuales la imagen de las arterias se realizó después de se encontró una medición inicial de ITB anormal.

Para evitar este sesgo, Liimer y cols **(24)** estimaron que el área bajo la curva corregida del ITB Doppler para diagnosticar >50% de estenosis angiográfica fue muy satisfactoria (0.95 ± 0.02). El rendimiento diagnóstico fue mejor para detectar lesiones proximales que distales.

La información sobre el umbral óptimo del ITB para diagnosticar EAP es escasa, se han usado criterios diferentes para determinar el valor de corte óptimo del ITB. En estudios más antiguos el límite más bajo del intervalo de confianza del 95% va de 0.85 a 0.97. Estudios subsecuentes usando curvas ROC recomiendan un valor límite de 0.97 o 0.92 **(6)**. Clairotte y cols **(35)** reportaron un valor de corte entre 1.0 y 1.04 para pacientes con y sin diabetes mellitus, con un valor ligeramente mayor recomendado para el método oscilométrico que para la técnica con Doppler. Las mediciones seriales del ITB pueden influir en el límite óptimo para detectar EAP. En un estudio basado en el análisis de curvas ROC, Stoffers y cols propusieron un valor de corte de 0.97 para una medición única y 0.92 para 3 mediciones **(38)**. Argumentaron que el nivel óptimo de corte puede ser influenciado por las características de la población y la prevalencia de la enfermedad. Desde una perspectiva bayesiana, el corte óptimo para identificar pacientes con EAP depende de la probabilidad de EAP preprueba. La probabilidad preprueba se basa en múltiples parámetros clínicos incluyendo la presencia, características e intensidad de los síntomas; presencia de factores de riesgo de ECV y otra información derivada del historial médico y examen físico. Aunque un ITB ≤ 0.9 continua como el límite más común y consensado, este valor no debe ser considerado como un marcador binario para el diagnóstico de EAP. Algunos estudios han evaluado el rendimiento diagnóstico de un ITB ≤ 0.9 (método Doppler) para identificar >50% de estenosis mediante métodos de imagen incluyendo ultrasonido duplex color **(23,32,33)**, angiografía por resonancia magnética **(39)** o angiografía **(24,30,37)**. Todos estos estudios encontraron razonablemente alta especificidad (83-99%) pero baja sensibilidad (69-79%). Con un ITB de ≤ 1.0 usado como límite para detectar EAP, se ha reportado sensibilidad tan alta como del 100% **(6,26)**. Así, el ITB debe ser interpretado de acuerdo con la probabilidad a priori de EAP, y los valores entre 0.91 y 1.0 deben ser considerados como limítrofes. Por ejemplo, una mujer de 47 años con dolor típico de tobillo sin historia de ECV o factores de riesgo y un ITB de 0.91, la probabilidad de EAP es baja; sin embargo, es alta para un hombre con claudicación clásica intermitente que fuma y quien tiene un ITB de 0.96. Así pues, el juicio clínico es importante cuando se está interpretando los resultados del ITB. La sensibilidad del ITB puede incrementar significativamente cuando se mide inmediatamente después de ejercicio en banda sin fin **(40)**.

El ITB anormalmente alto.

En algunos casos, la arteria tibial es incompresible y la presión sistólica en esa ubicación no puede ser medida a pesar de insuflar el brazalete a $>250\text{mmHg}$. En otros casos, la PAS de la arteria tibial es medible pero mucho mayor que la PAS de la arteria braquial que da como resultado un ITB que excede el rango normal. Estas situaciones se asocian a calcificaciones de la pared de la arteria y puede ocurrir en pacientes con calcinosis medial, diabetes mellitus y ERC. Las calcificaciones vasculares no implican necesariamente la presencia de lesiones oclusivas, aunque ambas condiciones frecuentemente coexisten. Cuando las calcificaciones vasculares están presentes; sin embargo, la presencia de enfermedad estenótica no puede ser detectada mediante el ITB **(41,42)**.

El ITB en la supervisión de pacientes con EAP.

El ITB como un marcador de progresión de la EAP. La historia natural de la EAP incluye un decremento en el ITB a lo largo del tiempo. En una serie de pacientes evaluados en un laboratorio vascular **(43)**, el ITB disminuyó en promedio 0.06 a lo largo de 4.6 años. Se ha reportado un cambio pequeño en el ITB (0.025 de disminución en 5 años) en la población general **(14)**. Nicoloff y cols **(44)** definieron progresión de la EAP como la reducción del ITB de >0.15 , condición observada a los 3 y 5 años en 19 y 37% de sus pacientes en su laboratorio vascular, respectivamente. El ITB (y su presión tibial correspondiente) es útil para predecir desenlaces en las extremidades inferiores. Una PAS tibial de $<50\text{mmHg}$ y un ITB <0.09 se ha asociado con alto riesgo de amputación en personas con diabetes mellitus **(45,46)**. Desde un punto de vista clínico, la EAP puede no progresar de manera paralela en ambas extremidades, de tal manera que se requiere la evaluación del ITB en ambas extremidades durante el seguimiento.

El ITB y alteración funcional.

Comparando los individuos con y sin EAP, aquellos con EAP tienen pobre resistencia a la camita, velocidad de caminata disminuida y menor actividad física **(47–49)**. Es importante una historial medica minucioso para la evaluación del grado de alteración funcional en hombres y mujeres con EAP. Sin embargo, algunos pacientes restringen su actividad física para evitar los síntomas en las extremidades inferiores; así pues, el reporte de síntomas de los pacientes no puede emplearse como una medición confiable del grado de limitación funcional. Varios estudios han demostrado que en cohortes que incluyen hombres y

mujeres con EAP, los valores bajos del ITB se asocian con un mayor deterioro funcional o una reducción funcional acelerada comparada con valores altos de ITB **(47–49)**.

El ITB como marcador de riesgo y eventos cardiovasculares.

El ITB sirve como una medición de aterosclerosis sistémica y así se ha asociado tanto con factores de riesgo de aterosclerosis como con ECV prevalente en otros lechos vasculares. Un ITB bajo se ha asociado con muchos factores de riesgo cardiovascular incluyendo hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo y varios otros factores de riesgo novedosos (por ejemplo proteína C reactiva, interleucina 6, homocisteína y ERC) **(19,50–52)**. La mayoría de estos estudios usan un ITB de 0.9 como el límite para definir EAP y usan el Doppler para la medición del ITB; así pues, se desconoce si la fuerza de asociación entre ITB bajo y factores de riesgo cardiovascular difiere con métodos de medición alternativos y límites de ITB diferentes. Se ha observado un relación importante y consistente entre un ITB bajo y enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular en varios estudios poblacionales de cohorte **(50–52)**.

Asociación del ITB elevado con factores de riesgo y eventos cardiovasculares.

Algunos estudios han evaluado la asociación de un ITB anormalmente alto, que indica calcificación vascular, con factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular prevalente. El ITB elevado se asocia directamente con género masculino, diabetes mellitus e hipertensión, pero se asocia inversamente con tabaquismo y dislipidemia **(42,53)**. Alison y cols **(53)** demostraron que un ITB >1.4 se asoció con infarto cerebral y falla cardiaca congestiva pero no con infarto agudo de miocardio o angina. En el estudio MESA, un ITB alto se asoció con ECV incidente **(54)**.

El ITB es una medición de la severidad de aterosclerosis en las piernas, pero es también un indicador independiente del riesgo de eventos subsecuentes de aterosclerosis en cualquier otro lado del sistema vascular. El ITB puede ser usado como un marcador de riesgo tanto en población general libre de ECVB clínica como en pacientes con ECV establecida. El ITB se ha investigado como predictor de riesgo en varias cohortes de poblaciones principalmente en Europa **(55–57)** y Norte América **(58,59)** y consistentemente se ha encontrado que un ITB bajo se ha asociado con un incremento del riesgo de infarto de miocardio, infarto cerebral y mortalidad relacionada a eventos cardiovasculares. Más aún, el incremento en los riesgos es independientes a la ECV establecida u otros factores de riesgo basales, lo que sugiere que el ITB, como un indicador

de aterosclerosis, podría mejorar la precisión de la predicción de riesgo de los sistemas de puntuación actuales.

Uso del ITB en primer nivel de atención. Como uno de los marcadores menos caros y más disponibles de aterosclerosis, el ITB es una medición altamente apropiada para evaluar el riesgo de ECV en el primer nivel de atención. El tiempo promedio de medición del ITB es de 15 minutos lo que implica perder poco tiempo en su medición, tal vez la mayor barrera para su uso es contar con personal entrenado para su medición. En nuestro país la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica **(60)** propone la medición del ITB como prueba de rutina para búsqueda de EAP en ausencia de síntomas de EAP y sugiere realizarse a pacientes con entre 50-69 años de edad con antecedentes de tabaquismo, diabetes e hipercolesterolemia y a todos los mayores de 70 años de edad. En personas con síntomas de EAP recomienda se realice la medición de ITB en reposo y después del ejercicio, como prueba diagnóstica en aquellos que tengan una reducción del 15% del ITB.

Condiciones para la medición del ITB

El Paciente. La posición del cuerpo y la flexión de las rodillas o cadera tienen influencia en el ITB. La PAS en el brazo no es diferente en posición sentada y supina cuando el brazo se mantiene a un nivel cercano al del corazón. Estas posiciones afectan la PAS de los tobillos debido a que el tobillo está en una posición más baja que el corazón en posición sentada pero no en posición supina, y consecuentemente, la PAS es más alta cuando se está sentado **(61)**. El ITB en promedio es 0.35 más alto sentado que acostado. Por tal motivo, la medición del ITB debe hacerse con los pacientes acostados en una superficie plana para que sea más preciso con la cabeza y talones completamente apoyados.

El efecto de la duración del periodo de descanso sobre la fiabilidad de la medición del ITB se desconoce. La duración del periodo de reposo ha variado entre los estudios, la mayoría usan un periodo de 5-10 minutos. El fumar 10 minutos antes de la medición del ITB reduce significativamente el ITB (-0.09) comparado con la medición del ITB 12 horas después de la abstinencia del cigarro **(62)**. El efecto sobre el ITB se asoció específicamente a un decremento en la PAS del tobillo sin un cambio correspondiente en la PAS de la arteria braquial.

El brazalete. Los estudios de presión arterial braquial resaltan la importancia de un tamaño de brazalete adecuado para evitar mediciones imprecisas. No hay información comparable

disponible sobre el tamaño del brazalete para el tobillo. Si el mismo concepto de tamaño de brazalete usado para el brazo se aplica al tobillo, el ancho de este debe ser de al menos 40% de la circunferencia del tobillo **(63)**. El brazalete siempre debe de estar limpio y seco. Aunque la medición del ITB con un brazalete de presión es no invasivo, seguro y bien tolerado en la mayoría de las ocasiones, la insuflación debe ser interrumpida si esta es dolorosa. Se debe tener precaución en 2 situaciones clínicas: debe evitarse la colocación del brazalete sobre el tobillo directamente en heridas o úlceras y sobre injertos de puenteo recientemente colocados debido al riesgo potencial de trombosis del injerto.

La medición del ITB

Métodos para medición de presión. Se han usado varias técnicas no invasivas para determinar el flujo o pulso para medir el ITB, principalmente métodos con ultrasonido Doppler y oscilométricos. El primero usa una sonda Doppler de onda continua para detectar el flujo arterial. La PAS se determina con un brazalete neumático el cual primero es insuflado hasta que el flujo cesa y entonces desinflado lentamente hasta que reaparece señal de flujo. La presión que señala el brazalete es la PAS. El método oscilométrico se basa en el supuesto de que la oscilación máxima aparece durante la desinsuflación que corresponde a la presión arterial media; así, la PAS y presión arterial diastólica pueden ser calculadas con algoritmos matemáticos a partir de esta presión. Varios estudios se han cuestionado la validez del método oscilométrico para la detección de EAP, la correlación entre la PAS del tobillo e ITB con el método Doppler y oscilométrico en personas sanas y con EAP leve ha sido aceptable en la mayoría de los estudios **(64–69)**.

Otros métodos usados para la medición de ITB incluyen pletismografía, fotopletoisgrafía, auscultación y palpación de pulso **(70–73)**. La pletismografía con galga esxtensiométrica no es factible para otro escenario que no sea un laboratorio vascular. El método de fotopletoisgrafía, en el cual un sensor es colocado en el 5º orjejo para detectar flujo después de la desinsuflación de un brazalete, correlaciona bien con el Doppler en varias series de pacientes con EAP. Sin embargo, la reproducibilidad de este método no ha sido reportado. Para el método auscultatorio usando un estetoscopio hay una diferencia inaceptable en la presión del tobillo comparado con el Doppler (-15.2 mmHg). La palpación de pulso comparado con el Doppler para la medición del ITB tiene una sensibilidad de 88% y especificidad de 75 a 82%; así, el método de palpación infraestima (-0.14) el ITB comparado con el método Doppler.

Varios estudios han evaluado la reproducibilidad intraobservador e interobservador del ITB con resultados mixtos. La comparación directa de estudios es difícil debido a que se usaron diferentes abordajes estadísticos y por limitaciones metodológicas (por ejemplo, muestras pequeñas, inclusión selectiva de pacientes con EAP). El coeficiente de variación intraobservador del ITB con método Doppler varía ampliamente en la literatura desde 4.7% **(74)** hasta 13% **(38)** (en promedio 10%). En promedio estos resultados son superiores a aquellos obtenidos con un método oscilométrico automatizado, el cual tiene un coeficiente de variación que va de 5.1% **(68)** a 20.2% **(75)**. Se ha mejorado el coeficiente de variación con el método oscilométrico mediante un dispositivo automático con cuatro brazaletes **(76)**. Sin embargo, este dispositivo automático no está ampliamente disponible, particularmente en nuestro país no hay posibilidad de obtenerlo. Por este motivo, y a propósito del presente estudio, validamos previamente un método oscilométrico **(77)**. El estudio incluyó un grupo de 15 personas sanas para medir la variabilidad intraobservador con una mediana de edad de 24 [24-28] años y predominio del sexo masculino 9 (60%) y para la variabilidad interobservador 30 personas (10 sanas, 10 con ERC G3-G5 y 10 en hemodiálisis) con una mediana de edad de 41 [28-63] años y predominio del sexo masculino 17 (57%). El coeficiente de correlación intraclass intraobservador para el observador 1 fue 0.896 (0.537-0.988, $p=0.002$), observador 2 fue 0.802 (0.114-0.987, $p=0.01$) y observador 3 fue 0.747 (0.129-0.971, $p=0.03$). El coeficiente de correlación intraclass interobservador fue de 0.536 (0.025-0.779, $p=0.02$).

Recomendaciones para la medición del ITB con método oscilométrico.

La medición del ITB por método oscilométrico requiere de una estandarización para que la medición sea fiable; en este sentido, la Asociación Americana del Corazón **(4)** da recomendaciones para la medición del ITB principalmente con el método Doppler. Sin embargo, el método Doppler requiere de un entrenamiento previo a diferencia del método oscilométrico que es más fácil y sencillo de realizar. Tomando las recomendaciones para el método Doppler, hicimos una adaptación para el método oscilométrico validado previamente **(77)** quedando como sigue:

1. Solicitar al paciente que 2 horas previas al estudio: no hayan fumado, consumido café u otra sustancia estimulante. Interrogar consumo de algún fármaco en horas previas.
2. Elegir medio a temperatura de 19-22 °C

3. Durante 5 minutos, colocar a paciente en camilla en posición decúbito supino, con soporte de cabeza, previo al inicio del procedimiento.
4. Colocar brazaletes conectados a dispositivo oscilométrico Modelo OMRON 750, a nivel de extremidad torácica derecha a 2 cm por arriba de la fosa del codo. El brazaletes habrá de comprender el 40% de la circunferencia de la extremidad elegida, debe estar seco y en condiciones de higiene. No colocar sobre heridas expuestas, úlceras o bypass en que existe riesgo potencial de contaminación o de eventos trombóticos.
5. Colocar brazaletes conectados a dispositivo oscilométrico Modelo OMRON 750, a nivel de extremidad pélvica derecha a 2 cm por arriba del maléolo interno. El brazaletes habrá de comprender el 40% de la circunferencia de la extremidad elegida, debe estar seco y en condiciones de higiene. No colocar sobre heridas expuestas, úlceras o bypass en que existe riesgo potencial de contaminación o de eventos trombóticos.
6. Solicitar al paciente no realice ningún movimiento previo a la medición.
7. Encender ambos dispositivos oscilométricos modelo OMRON 750 al mismo tiempo y oprimir START para iniciar la medición.
8. Registrar valores de PAS, PAD y FC proporcionados por el dispositivo. Considerando que el dispositivo se encuentra diseñado para desinflar el brazaletes al finalizar medición.
9. Se procede a realizar los puntos 7, 8, 9, 10 y 11 marcados anteriormente en extremidades contralaterales.
10. Obtener ITB de extremidad derecha considerando la cifra de PAS más alta a nivel de extremidades torácicas y el valor de PAS obtenido a nivel de extremidad pélvica izquierda.
11. Obtener ITB de extremidad izquierda considerando la cifra de PAS más alta a nivel de extremidades torácicas y el valor de PAS obtenido a nivel de extremidad pélvica izquierda.
12. De los 2 ITB obtenidos (derecho e izquierdo) seleccionar el valor más bajo obtenido como resultado de la medición.

EI ITB en pacientes con ERC.

La EAP es común entre los pacientes con ERC terminal y es la causa más común de amputación, también se ha asociado con incremento en las tasas de mortalidad, morbilidad

y hospitalización por causas cardiovasculares **(78)**. El ITB se ha reportado como de utilidad como marcador de aterosclerosis, y un ITB <0.9 se ha usado en esta población como diagnóstico de EAP; mientras que, un ITB >1.3 se ha usado como diagnóstico de calcificación medial arterial **(79,80)**. Se sabe que la uremia es promotora de la progresión de la EAP, y en pacientes con ERC es común los altos índices de EAP y calcificación arterial de la media, posiblemente debido a calcificación vascular, infección, desnutrición, estrés oxidativo y cambios en las vías inflamatorias y de coagulación **(81,82)**. Más aún, un ITB <0.9 se ha asociado con incremento en la tasa de falla del acceso vascular en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD), lo que sugiere que la aterosclerosis severa puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de falla del acceso vascular **(83)**.

La sensibilidad de la medición del ITB para detectar EAP en paciente con ERC terminal no se ha evaluado. Esta técnica probablemente tiene menos sensibilidad que en la población general, debido a la alta prevalencia de calcificación en esta población, especialmente con diabetes **(83)**.

Chen y cols **(84)**, en un grupo de 154 pacientes en HD con un seguimiento de 2 años, reportaron un incremento anual en la prevalencia de ITB <0.9 (10.4%, 22.7% y 27.9%, respectivamente; $p < 0.001$) pero un decremento en los valores de ITB (1.11 ± 0.16 , 0.97 ± 0.17 y 0.96 ± 0.19 , respectivamente; $p < 0.001$), esto sugiere un incremento anual de EAP. Posteriormente, los resultados de su estudio longitudinal mostraron que un Δ ITB < -0.3 se asoció de manera independiente con incremento en el riesgo de ECV en estos pacientes **(85)**.

El ITB se ha asociado a hipertrofia del ventrículo izquierdo. La aterosclerosis lleva a un decremento en la perfusión sanguínea y un incremento en la rigidez de la paredes arteriales en las extremidades inferiores, ambas contribuyen a una disminución en el ITB y distensibilidad arterial, y subsecuentemente a progresión la hipertrofia del ventrículo izquierdo **(86)**. Por el contrario, la hipertrofia del ventrículo izquierdo ocasiona disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y reduce el gasto cardiaco, lo cual posteriormente empeora la perfusión sanguínea a las extremidades, promueve la progresión de la EAP y decremento del ITB. Su y cols **(87)** reportaron valores elevados de masa del ventrículo izquierdo y alta prevalencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes con ITB <0.9 y >1.3 comparado con aquellos con ITB normal, lo que sugiere que un ITB anormalmente bajo o alto se asocia con el índice de masa del ventrículo izquierdo. Por su parte, Ix y cols **(88)** evaluaron la asociación entre un ITB alto y el índice de masa del ventrículo izquierdo en 4972 participantes sin ECV clínica en el estudio MESA, y

encontraron una asociación significativa entre un ITB anormalmente bajo o alto y el índice de masa del ventrículo izquierdo. Así, una masa del ventrículo izquierdo elevada puede estar involucrada en la asociación entre el ITV y pobre pronóstico cardiovascular.

El ITB se ha asociado a malos desenlaces cardiovasculares. Ono y cols (89) investigaron la asociación entre muerte por todas las causas y muerte por causas cardiovasculares y el ITB en pacientes en HD, y observaron que un ITB anormal predice pobre supervivencia. Además, comparando los pacientes con ITB <0.9 con aquellos con ITB entre >0.9 y <1.3, la razón de momios para muerte por cualquier causa fue de 4.04. De igual manera un ITB >1.3 se ha asociado con incremento tanto en la mortalidad global como por causas cardiovasculares en pacientes con ERC terminal en HD (90).

Rellenado vascular

Los objetivos de la hemodiálisis con la remoción de toxinas urémicas mediante difusión y la remoción del exceso de líquido mediante ultrafiltrado. Durante la hemodiálisis, el líquido es removido del espacio intravascular del paciente con un sistema de ultrafiltrado el cual es controlado por la máquina de hemodiálisis dentro de un margen muy estrecho. La reducción del líquido intravascular que resulta del ultrafiltrado es compensada por relleno a partir del espacio intersticial al lecho vascular. Este proceso es llamado relleno "vascular" (RV) o "capilar". El flujo de líquido a través de las paredes capilares se gobierna por los gradientes hidrostático y osmótico los cuales causan filtración o reabsorción de líquido a través de la membrana. El RV obedece las Leyes de Starling y podría expresarse mediante la ecuación 1 (91).

$$J_v = K_{fc} (P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i) + J_L \quad (1)$$

Donde J_v es el flujo neto de líquido a través del capilar, K_{fc} es el coeficiente de filtración capilar, P_c la presión capilar hidrostática, P_i presión hidrostática intersticial, π_c presión oncótica plasmática, π_i la presión oncótica intersticial, σ el coeficiente de reflexión de las proteínas plasmáticas y J_L el flujo linfático del espacio intersticial a la circulación linfática.

El volumen del RV tendría que ser igual al volumen de ultrafiltrado de la máquina de hemodiálisis por unidad de tiempo para evitar que baje el líquido intravascular y por ende se presente hipotensión arterial. La hipotensión arterial que sucede durante una sesión

de hemodiálisis en pacientes crónicos es un problema clínico mayor que tiene como consecuencia isquemia cardiaca, cerebral e intestinal **(92)**, y es un factor independiente de riesgo de muerte en estos pacientes . Recientemente Levin y cols **(93)** en 263 sesiones de hemodiálisis de 54 pacientes, estudiaron los cambios hemodinámicos durante la hipotensión intradialítica y encontraron dos perfiles hemodinámicos diferentes, la reducción en el poder cardiaco y vasodilatación. La reducción en el poder cardiaco (reducción tanto en la presión arterial como gasto cardiaco) puede ser el resultado de la reducción en la precarga debido a una alta tasa de ultrafiltrado sin suficiente RV o peso meta bajo; mientras que, la reducción en las resistencias periféricas (reducción en la presión arterial e incremento en el gasto cardiaco) pueden ser el resultado de una vasodilatación relativa de las arterias que no se contraen para compensar la reducción de volumen debido a una disfunción autónoma.

El RV no ha sido del todo bien estudiado, principalmente debido a que se requieren de exámenes invasivos para estudiar sus variables fisiológicas **(91)**. El conocimiento en esta área deriva de modelos animales y modelos de hemorragia y exanguinación. Se han hecho algunos estudios en HD usando métodos no invasivos fáciles de implementar con mediciones de tasas de rellanado vascular significativamente variables **(94–97)**. Entender el comportamiento de los movimientos de líquido entre los diferentes compartimentos del cuerpo y los factores que afectan este comportamiento en los diferentes individuos en diferentes estados de hidratación puede proveer pistas vitales sobre como prescribir estrategias optimas de ultrafiltrado.

Recientemente Kron y cols **(98)** describieron un abordaje dilucional para calcular el volumen sanguíneo (VS) circulante a partir del VS relativo (VSR) medido mediante un módulo montado a las máquinas de HD que monitorean en tiempo real el VS.

El monitor de VSR es un aditamento estándar en las máquinas de HD modernas. Más aún, se puede automáticamente inyectar cantidades definidas de volumen de dializante ultrapuro sin la manipulación directa para el manejo de hipotensión intradialítica como una función de emergencia.

La dilución de la y el incremento calculado en el VSR (en %) causado por la infusión de diluido ultrapuro puede ser usado para determinar VS absoluto (V en L) al momento de la infusión de la siguiente manera:

$$V = \frac{V_{bolus}}{RBV_{post} - RBV_{pre}} \cdot \frac{1}{10} \quad (2)$$

donde V_{bolus} es el volumen del bolo de dializante (en mL), y RBV_{pre} y RBV_{post} se refiere al VSR (en %) antes y después de la infusión.

El VS en cualquier otro momento del tratamiento (V_t en L) es como sigue:

$$V_t = V \cdot \frac{RBV_t}{RBV_{pre}} \quad (3)$$

donde RBV_t es el VSR en cualquier momento (en %). Para determinar el volumen (V_0) en el comienzo del tratamiento (t_0) el RBV_t es 100%.

Más recientemente Mitsides y cols (99), usando los principios antes comentados, estimaron la tasa de RV (TRV) en pacientes en HD crónica. Primero calcularon el volumen plasmático de la siguiente manera:

$$PV = BV (1 - Hct) \quad (4)$$

donde Hct es el hematocrito (en %). Si la TRV es cero, entonces la reducción en el volumen plasmático por minuto debería ser igual al ultrafiltrado por minuto. Así:

$$\Delta PV_t = RV_t - UF_t \quad (5)$$

donde ΔPV_t es el cambio en el volumen plasmático en un momento del tiempo dado, UF_t el ultrafiltrado en ese momento y RV_t el volumen de rellenado en ese momento. Para calcular el RV_t la ecuación 3 puede replantearse como sigue:

$$RV_t = \Delta PV_t - UF_t \quad (6)$$

En nuestro hospital no contamos con la tecnología que permita medir en tiempo real el VSR minuto a minuto, debido a esta dificultad, resolvimos medir el hematocrito mediante tomas de sangre de la línea arterial del circuito extracorpóreo al inicio de la sesión de HD, después de la administración de un bolo de solución salina 0.9% de 240ml y a los 30', 60', 90', 120', 150' y final de la sesión de HD.

Un componente importante de la fórmula antes comentada es el coeficiente de filtración (K_{fc}), dicho coeficiente depende de las características físicas de la pared capilar, es decir de la microcirculación. Existe evidencia de daño microvascular en pacientes con ERC y

hemodiálisis **(100,101)**. Hasta el momento no se ha estudiado la asociación entre el estado de la microcirculación y el RV, el ITB es un marcador de aterosclerosis tanto en los miembros pélvicos como en otros territorios y potencialmente un marcador de salud vascular. Otro componente importante de la microcirculación es el endotelio, incluso considerado como un órgano aparte, y la función de este es un marcador de salud de la microcirculación.

Vasodilatación mediada por flujo

El endotelio es un determinante crítico de la función y salud vascular y tiene un papel importante en la regulación del tono vascular **(102)**. Las células endoteliales responden al estrés de cizallamiento de las paredes vasculares inducido por el flujo sanguíneo mediante el incremento en la síntesis de autacoides vasodilatadores, que llevan relajación de la musculatura lisa [vasodilatación mediada por flujo (VMF)]. El estrés de cizallamiento es proporcional a la velocidad sanguínea y viscosidad, e inversamente proporcional al diámetro del vaso, mientras que la tasa de cizallamiento excluye el componente de viscosidad y es frecuentemente reportado como un subrogado para el estrés de cizallamiento **(103)**. La VMF después de un incremento en el estrés de cizallamiento impuesto experimentalmente se usa frecuentemente como un indicador de función endotelial. La técnica más usada popularmente para provocar un incremento en el estrés de cizallamiento en el conducto de la arteria para la evaluación de la VMF en humanos es la que se obtiene con la oclusión de las extremidades por 5 minutos mediante un brazalete neumático inflado a una presión supra sistólica **(103)**. La oclusión ocasiona una disminución en las resistencias vasculares distales, de tal manera que al quitar la presión del brazalete hay una hiperemia reactiva y una oleada transitoria de estrés de cizallamiento en la arteria corriente arriba, lo que provoca VMF.

La ERC es un caso de disfunción endotelial, lo cual contribuye a la carga cardiovascular de esta enfermedad **(104)**. En personas con ERC se ha observado disfunción endotelial caracterizada por elevación de biomarcadores solubles tales como moléculas de adhesión o micropartículas endoteliales procoagulantes y VMF incluso desde estadios tempranos de la ERC **(105,106)**. También existe evidencia en pacientes con ERC que muestra desbalance entre daño de células endoteliales (reflejado por el número de micropartículas endoteliales y células endoteliales circulantes) y la reparación (número de progenitores de células endoteliales y células angiogénicas circulantes) **(107)**.

La acumulación de toxinas urémicas que ocurre como consecuencia de la alteración en el aclaramiento renal contribuye a la disfunción endotelial asociada a ERC; la disfunción endotelial empeora con la progresión de la ERC y mejora con la resolución de la uremia que sigue a un trasplante renal **(106)**. El endotelio está constantemente expuesto a toxinas urémicas que se acumulan en la sangre de pacientes con ERC. El incremento en la concentración de toxinas urémicas ocurre temprano en la ERC y se observa en donadores renales vivos a pesar de mantener un filtrado glomerular estimado de $>60\text{mL}/\text{min}$ **(108)**. Se ha observado toxicidad a células endoteliales de algunos compuestos indólicos (toxinas unidas a proteínas resultado del metabolismo de triptófano por la microbiota intestinal), estos inhiben la proliferación endotelial y reparación de heridas, disminuye la producción de óxido nítrico y promueve la senescencia de las células endoteliales, formación micropartículas endoteliales, adhesión de leucocitos, disrupción del glicocálix y apoptosis de precursores de células endoteliales **(109,110)**.

La VMF es un método para evaluar función endotelial de una manera no invasiva que ha ganado popularidad al ser relativamente sencillo de medir. La metodología para la medición de VMF descrita en 1992 **(111)** y desde entonces ha sufrido ligeras variaciones, actualmente se encuentra estandarizada la metodología **(112)** y será la que se siga en el presente estudio,

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica ha incrementado su incidencia y prevalencia en los últimos años. Es un factor de riesgo para muerte cardiovascular desde etapas tempranas de la enfermedad. Los pacientes en estadio terminal requieren de terapia de reemplazo renal, la mitad de estos se encuentran en hemodiálisis, y en estos la principal causa de muerte son los eventos cardiovasculares.

La finalidad de la hemodiálisis es mantener en la medida de lo posible la homeostasis de solutos y de agua. El balance de agua se logra mediante el ultrafiltrado. La extracción de líquido frecuentemente condiciona hipotensión arterial intradialítica, sobre todo en aquellos pacientes con volúmenes de ultrafiltrado alto o quienes la meta de peso se encuentre por debajo del peso seco.

La hipotensión arterial intradialítica es una complicación frecuente en aproximadamente del 30-40% de las sesiones de hemodiálisis. Hasta el día de hoy no existe un método objetivo que ayude con la prescripción del ultrafiltrado en hemodiálisis y evite complicaciones como la hipotensión o sobrecarga de líquidos.

El relleno vascular durante una sesión de hemodiálisis es el mecanismo de compensación al ultrafiltrado que evita la depleción de volumen intravascular y por ende la hipotensión arterial. El movimiento de líquido del espacio intersticial al intravascular requiere de una microcirculación sana. Ha habido estudios que exploran los patrones de relleno vascular y sus determinantes; estos últimos, enfocados a los componentes plasmáticos. Sin embargo, hasta ahora no se ha evaluado la salud vascular y el relleno vascular.

Por un lado, índice tobillo-brazo es un indicador de enfermedad arterial periférica de miembros inferiores, así como de aterosclerosis tanto en piernas como en otros lechos vasculares, y por otro lado la vasodilatación mediada por flujo es un marcador de función endotelial; ambos, indicadores de salud en la microcirculación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación del índice tobillo-brazo con la tasa de relleno vascular y función endotelial en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana?

JUSTIFICACIÓN

La hipotensión arterial intradialítica es una complicación frecuente que va del 30-50% de las sesiones de hemodiálisis en pacientes que reciben 3 sesiones por semana, esta frecuencia se incrementa en pacientes con 2 sesiones por semana debido a que el volumen de ultrafiltrado es mayor para mantener el estado euvolémico de los enfermos. La presencia de hipotensión arterial intradialítica es un factor de riesgo independiente para mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causa cardiovascular. La hipotensión es resultado de un volumen de ultrafiltrado que supera el volumen de relleno vascular o bien un peso post-hemodiálisis menor al peso seco.

Para evitar la hipotensión arterial intradialítica se suele reducir el volumen de ultrafiltrado a $<10\text{mL/kg/hr}$, lo cual requiere, para ganancias interdiálisis altas, incrementar los tiempos de hemodiálisis para alcanzar el peso post-hemodiálisis meta. Esta medida en nuestro medio no es posible de llevar a cabo debido a lo limitado de la disponibilidad de espacios para hemodiálisis.

El conocer los diferentes patrones de relleno vascular y su relación con el índice de tobillo-brazo y la vasodilatación medida por flujo, permitiría identificar pacientes con mayor

riesgo de hipotensión intradialítica y establecer estrategias para evitarla, con ello disminuiríamos el riesgo cardiovascular de dichos enfermos.

El estudio que se realizó fue factible toda vez que se contó con los requerimientos de equipamiento y personal capacitado para las diferentes mediciones a realizar y con una unidad de hemodiálisis, así como consulta de hemodiálisis con alrededor de 500 pacientes, que permitió tener la muestra adecuada para el presente estudio.

Una debilidad de nuestro estudio fue ser unicentro y haber utilizado subrogados para la estimación de la tasa de relleno vascular debido a la carencia de máquinas de hemodiálisis modernas; sin embargo, la metodología que utilizamos ha sido validada previamente.

El riesgo de nuestro estudio para los pacientes fue superior al mínimo ya que durante la estimación de la tasa de relleno vascular se infundió un bolo de 240ml, dicho bolo habitualmente no ocasionó mayor problema en los pacientes y ningún paciente presentó congestión cardiopulmonar que requiriera haber activado el ultrafiltrado, habiendo permitido con esto extraer rápidamente el bolo administrado. Las demás mediciones no son invasivas por lo que no contemplaron un riesgo extra a los pacientes.

HIPÓTESIS

H1: Existe asociación entre índice tobillo-brazo con la tasa de relleno vascular y función endotelial en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.

H0: No existe asociación entre el índice tobillo-brazo con la tasa de relleno vascular y función endotelial en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la asociación entre el Índice Tobillo-Brazo con la tasa de relleno vascular y función endotelial en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana”

Objetivos específicos:

1. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.
- 2.- Caracterizar el Índice tobillo-brazo en la muestra de estudio.

3. Identificar los diferentes patrones de relleno vascular en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.

4.- Evaluar la función endotelial con vasodilatación mediada por flujo en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Tipo de estudio.

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional y comparativo.

Universo o población.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica G5 en terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis crónica que son atendidos en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”

Muestra.

Al ser un estudio exploratorio se usó una muestra a conveniencia.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con Enfermedad Renal Crónica G5 en terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis crónica.
- Pacientes cuyas sesiones de hemodiálisis fueron realizadas en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”
- Pacientes con 2 sesiones de hemodiálisis por semana.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que firmaron un consentimiento informado donde aceptaron ser incluidos al grupo de estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que tenían una extremidad amputada.
- Pacientes que presentaban úlceras o heridas en alguna de las zonas donde se tomaron las mediciones de la presión arterial.
- Pacientes con fistula arteriovenosa.

- Pacientes en los que no se detectó la presión arterial.
- Pacientes cuya prescripción de hemodiálisis no requirió de ultrafiltrado.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que decidieron abandonar el estudio.
- Pacientes que durante el periodo de estudio se hospitalizaron o desarrollaron un proceso infeccioso.
- Pacientes que tuvieron pérdida de seguimiento.

Técnicas y procedimiento de recolección de datos

- ***Metodología para la medición del ITB (método oscilométrico)***

1. Se realizó el día de la hemodiálisis antes de su sesión.
2. Selección del paciente, género masculino o femenino, edad mayor a 18 años, aparentemente sano, sin consumo en las últimas 2 horas de cigarrillos o sustancias estimulantes que con contenido de cafeína o alcohol.
3. Se explicó la técnica y el procedimiento a realizar al paciente y se le pidió que firmara consentimiento informado.
4. El estudio se realizó en la unidad de hemodiálisis a una temperatura de 19-22 °C
5. Se le pidió al paciente que se colocara una bata dejando debajo únicamente la ropa interior.
6. Se colocó al paciente en una camilla en posición decúbito supino, con soporte de la cabeza. Se le solicitó que se relaje y que se mantenga quieto durante al menos 5 minutos previos a la realización de la prueba.
7. Colocación de brazaletes seco y en condiciones de higiene (de acuerdo con el tamaño de la extremidad y el ancho debió contornear al menos 40% de la circunferencia de la misma) conectado a dispositivo oscilométrico Modelo OMRON 750, a nivel de extremidad torácica derecha a 2 cm por arriba del pliegue del codo, con las gomas sobre la región de la arteria braquial y en dirección distal.
8. Con las mismas especificaciones se colocó el brazaletes de otro dispositivo OMRON 750 en la extremidad pélvica derecha 2 cm por arriba del maléolo interno, con las gomas sobre la región de la arteria tibial posterior en dirección proximal.
9. Posterior a esto se le indicó al paciente que no realizara ningún movimiento y que comenzaría la medición.

10. Para comenzar la prueba se debieron encender ambos dispositivos oscilométricos modelo OMRON 750 al mismo tiempo y se oprimió el botón START, consecuente se inició la insuflación de los brazaletes de manera automática.
11. Registro de los valores de PAS, PAD y FC proporcionados por el dispositivo. Considerando que el dispositivo se encontraba diseñado para desinflar el brazalete al finalizar medición.
12. En caso de que el aparato marcara ERROR, se repitió la medición de la extremidad. Si marcaba 3 veces ERROR, se descartó al paciente.
13. Se procedió a realizar los puntos 6-10 marcados anteriormente en extremidades contralaterales.
14. El ITB se calculó con 3 métodos, manteniendo siempre como numerador PAS de EEII y como denominador PAS de EESS:
 - Método 1: se tomó el valor de PAS de extremidad inferior derecha y se dividió entre el valor de PAS de extremidad superior ipsilateral, y se procedió a realizar lo mismo en las extremidades izquierdas, habiendo obtenido 2 valores (uno derecho y otro izquierdo) se definió como ITB el valor más bajo de ambas.
 - Método 2: se tomó el valor de PAS de extremidad inferior derecha y se dividió entre el valor de PAS de extremidad superior ipsilateral, y se procedió a realizar lo mismo en las extremidades izquierdas, habiéndose obtenido 2 valores (uno derecho y otro izquierdo), ambos valores se sumaron y se promediaron, resultando un valor de ITB.
 - Método 3: consistió en que cada uno de los valores de PAS obtenidos en las EEII se dividió entre la PAS braquial más alta de la izquierda o derecha, habiéndose obtenido 2 valores (uno por cada pierna) y se definió como ITB el valor más bajo de los dos.
15. Se realizaron 3 mediciones por sujeto, por observador, a 5 personas que cumplieron con las características mencionadas punto 1.

Metodología para la medición del relleno vascular.

1. Previo a la conexión del paciente y en posición supina con reposo de 5 minutos se obtuvo una medición de bioimpedancia con el dispositivo BCM (Fresenius Medical Care).

2. Se conectó el paciente en la máquina de hemodiálisis sin ultrafiltrado con una velocidad de flujo sanguíneo de 300ml/min y el resto de los parámetros de acuerdo con la prescripción médica.
3. A los 5 minutos de iniciada la sesión se tomó la primera muestra de sangre de la línea arterial.
4. Se redujo la velocidad del flujo sanguíneo a 50 mL/min y se aplicó un bolo de solución salina de 240 ml a una velocidad de 200 ml/min mediante una bomba de infusión en la línea venosa.
5. A los 2 minutos de pasado el bolo se tomó una segunda muestra de sangre de la línea arterial.
6. Se incrementó la velocidad del flujo sanguíneo a lo prescrito y comenzó el ultrafiltrado que se programó de acuerdo con la ganancia Interdialítica de peso respecto al peso seco.
7. Se tomaron muestras de sangre de la línea arterial a los 30, 90, 150 y 180 minutos.
8. A partir de las muestras de sangre se midió el hematocrito mediante métodos de laboratorios habituales, el hematocrito determinado se corrigió para el plasma atrapado y para la distribución no uniforme de los glóbulos rojos dentro del sistema circulatorio ($HCT = Hct \text{ centrifugado} \times 0.07 \times 0.81$) **(113)**.
9. Se calculó el volumen sanguíneo y volumen plasmático a partir de las siguientes fórmulas **(114)**:
 Volumen sanguíneo, mL:
 Hombre = $[0.3669 \times (\text{altura, m})^3 + 0.03219 \times (\text{peso, kg}) + 0.6041]$
 Mujer = $[0.3561 \times (\text{altura, m})^3 + 0.03308 \times (\text{peso, kg}) + 0.1833]$
 Volumen plasmático, mL = Volumen sanguíneo, mL $\times (1 - \text{hematocrito} / 100)$
10. A partir de los hematocritos medidos en los diferentes momentos se calculó la tasa de relleno vascular de acuerdo a la metodología propuesta por Kron y cols **(98)** descrita previamente.

- **Metodología para la medición de VMF:**

- *Preparación del paciente:*

- Se realizó el día de la hemodiálisis posterior a la sesión.
 - Estando en reposo, preferentemente en un ambiente oscuro por un periodo de ≥ 20 minutos antes de la medición.
 - Posición supina

- Los exámenes fueron estandarizados y realizados a similares tiempos del día.
- El brazalete fue colocado distal a la imagen de la arteria e inflado por 5 minutos.
- Los pacientes debieron estar en ayuno por ≥ 6 horas.
- Los pacientes debieron evitar ejercicio y comidas/bebidas que contengan cocaína, cafeína o alcohol por 8 horas.
- Se evitó el uso de fármacos que afecten la vasodilatación.
- Las mujeres premenopáusicas que menstruaban debieron evaluarse en los días 1-7 del ciclo menstrual.

Protocolo:

- El diámetro basal fue evaluado antes de la insuflación del brazalete por un periodo de al menos 1 minuto.
- La medición del diámetro post-insuflación comenzó antes de que se quiete el brazalete.
- La medición se realizó por ≥ 3 minutos en las arterias de la extremidad superior y ≥ 5 minutos en las arterias de extremidades inferiores.

Técnica:

- Se realizaron mediciones continas de velocidad y diámetro usando un ultrasonido duplex.
- La velocidad sanguínea se evaluó usando una insonación $< 60^\circ$.
- Se usó el mismo ángulo dentro de un estudio y grupo de estudio.
- Se usaron imágenes en modo B con una sonda de 7.5 MHz

Análisis:

- Se registró la respuesta de VMF en cambio absoluto (mm) y relativo (%).

Definición de variables y unidades de medición

Objetivo específico	Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Describir características clínicas y bioquímicas de los	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Cuantitativa discontinua	Años

pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.	Género	Identidad sexual de los seres vivos	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o femenino
	Causa de la enfermedad renal crónica	Enfermedad que desencadenó el daño a la función renal	Cualitativa nominal politómica	Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad Glomerular Primaria, otras.
	Tiempo con Enfermedad Renal Crónica	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa discontinua	Meses
	Tiempo en terapia de reemplazo renal	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia de reemplazo renal.	Cuantitativa discontinua	Meses
	Historia de trasplante renal	Antecedente de haber recibido un trasplante renal.	Cualitativa nominal dicotómica.	Sí o No.
	Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina o el organismo no la utiliza eficazmente.	Cualitativa nominal dicotómica.	Sí o No.
	Tabaquismo	Enfermedad crónica, recurrente y adictiva al tabaco.	Cualitativa nominal dicotómica.	Sí o No.
	Uso de antihipertensivos	Consumo de fármacos con efectos antihipertensivo	Cualitativa nominal dicotómica.	Sí o No.

		al momento del estudio.		
Hemoglobina	Proteína de la sangre cuya función es el transporte de oxígeno.	Cuantitativa continua	gr/dL	
Hematocrito	Porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre al separarse del plasma.	Cuantitativa continua	Porcentaje	
Leucocitos totales	Recuento de glóbulos blancos en una muestra de sangre.	Cuantitativa continua	Cels/mm ³	
Neutrófilos	Recuento de neutrófilos en una muestra de sangre	Cuantitativa continua	Cels/mm ³	
Linfocitos	Recuento de linfocitos en una muestra de sangre.	Cuantitativa continua	Cels/mm ³	
Plaquetas	Recuento de plaquetas en una muestra de sangre.	Cuantitativa continua	Cels/mm ³	
Creatinina	Nivel sérico de creatinina.	Cuantitativa continua	mg/dL	
Nitrógeno Ureico	Nivel sérico de nitrógeno ureico.	Cuantitativa continua	mg/dL	
Calcio	Nivel sérico de calcio.	Cuantitativa continua	mg/dL	
Fósforo	Nivel sérico de fósforo.	Cuantitativa continua	mg/dL	

	Proteína C reactiva	Nivel sérico de proteína C reactiva	Cuantitativa continua	mg/dL
	Ferritina	Nivel sérico de ferritina	Cuantitativa continua	ng/ml
	Albúmina	Nivel sérico de albúmina.	Cuantitativa continua	gr/dL
	Hipotensión arterial intradilítca	Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o reducción de ≥ 20 mmHg con o sin síntomas.	Cualitativa nominal	Si No
Caracterizar el índice tobillo-brazo en la muestra de estudio.	Índice tobillo-brazo	Valor obtenido de la división de PAS del tobillo entre la PAS del brazo.	Cualitativa nominal politómica	>1.3= Arterioesclerosis. 0.9-1.3= Normal. <0.9= Enfermedad Arterial periférica.
Identificar los diferentes patrones de relleno vascular en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.	Estado de hidratación	Cantidad de exceso o déficit de agua corporal.	Cualitativa nominal	Deshidratado Normohidratado Sobrehidratado
	Razón E/I	Relación entre agua extracelular y agua intracelular	Cuantitativa continua	L

Volumen sanguíneo Absoluto	Cantidad de sangre	Cuantitativa continua	L
Volumen de Ultrafiltrado	Cantidad de líquido ultrafiltrado durante una sesión de hemodiálisis	Cuantitativa continua	ml
Volumen de Ultrafiltrado normalizado	Cantidad de líquido ultrafiltrado durante una sesión de hemodiálisis normalizado a peso y tiempo	Cuantitativa continua	mL/kg/hr
RBVpre	Volumen sanguíneo relativo previo a la infusión de Dializante	Cuantitativa continua	Porcentaje
RBVpost	Volumen sanguíneo relativo posterior a la infusión de Dializante	Cuantitativa continua	Porcentaje
RBVt	Volumen sanguíneo relativo en cualquier momento	Cuantitativa continua	Porcentaje
Volumen plasmático relativo	Cantidad de volumen sin células en la sangre	Cuantitativa continua	%
Tasa de rellenado vascular	Cantidad de líquido que pasa del	Cuantitativa continua	mL/min

		espacio intersticial al intravascular por unidad de tiempo		
	Tasa de relleno vascular normalizado	Cantidad de líquido que pasa del espacio intersticial al intravascular por unidad de tiempo normalizado al peso del paciente	Cuantitativa continua	mL/kg/hora
Evaluar la función endotelial con vasodilatación mediada por flujo en pacientes con dos sesiones de hemodiálisis por semana.	Diámetro precompresión	Diámetro basal evaluado por USG Doppler antes de la insuflación del brazalete	Cuantitativa continua	mm
	Diámetro postcompresión	Diámetro basal evaluado por USG Doppler después de la insuflación del brazalete	Cuantitativa continua	mm
	Cambio relativo en el diámetro	Diferencial porcentual respecto al diámetro basal	Cuantitativa continua	Porcentaje
	Cambio absoluto del diámetro	Diferencia absoluta del diámetro respecto al basal	Cuantitativa continua	mm
	Velocidad precompresión		Cuantitativa continua	cm/seg
	Velocidad postcompresión		Cuantitativa continua	cm/seg
	Cambio relativo en la velocidad	Diferencia relativa de la velocidad	Cuantitativa continua	%

		respecto al basal		
	Cambio absoluto en la velocidad	Diferencia absoluta de la velocidad respecto al basal	Cuantitativa continua	cm/seg

Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 26. Los resultados se presentan con proporción para variables nominales y como mediana con DE o mediana con rango intercuartil para variables numéricas según su distribución. Para la comparación entre grupos de variables nominales se hizo mediante prueba de chi cuadrada y mediante Anova o Kruskal Wallis para variables numéricas según distribución. Para la comparación entre grupos de variables nominales se realizó mediante prueba de chi cuadrada y mediante T de Student o U de Mann Whitney para variables numéricas según distribución. La asociación entre variables numéricas se buscó mediante correlación de Pearson o Spearman según la distribución. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos:

Este estudio se realizó de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, según fue definido con la Conferencia Internacional sobre Armonización y de acuerdo con los principios Éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud. Conforme a dicho reglamento, esta investigación se clasificó como: intervención sin riesgo “Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos (página 424, capítulo 1, artículo 17)” y se ajustó a los principios científicos y éticos establecidos en la Norma Oficial Mexicana para realizar estudios de investigación en Humanos.

En el presente estudio no se realizó ningún procedimiento que atente contra la integridad física y/o moral de las personas que se involucrarán en él, por lo que su riesgo es mínimo. El investigador principal que realizó este estudio es un personal calificado y capacitado con experiencia para realizar dicha tarea bajo la supervisión del asesor clínico.

La identificación de los pacientes se mantuvo salvaguardada en el principio de confidencialidad.

Se respetaron cabalmente las encomiendas de la declaración Helsinki de 1964, revisado por última vez en el 2004, los principios contenidos en el Código Núremberg, y el Informe Belmont, y el Código de Reglamentos Federales de estados Unidos.

VI.- Resultados

Se incluyeron un total de 29 pacientes cuyas características demográficas se muestran en la **Tabla 1**. Se observa que la media de edad fue de 42 ± 17 años, con predominio de género masculino (69%), tiempo en hemodiálisis de 3.7 ± 3 años.

La media del índice tobillo brazo de este grupo de pacientes fue de 1.15 ± 0.17 , el cual se encuentre dentro del rango de normalidad. Cabe mencionar que 3 pacientes tuvieron un $ITB \leq a 0.9$, mientras que 5 pacientes tuvieron un $ITB \geq a 1.3$.

En lo que respecta a la composición corporal de los pacientes analizados, se encontró una media de OH de $+2.9 \pm 1.9L$; la media de la razón E/I fue de 0.79 ± 0.1 y la media de UF durante la sesión de hemodiálisis fue de $3.2 \pm 1.1L$ siendo la media de TUF de $18.1 \pm 6.1ml/kg/h$.

Dentro de la evaluación de la vasodilatación mediada por flujo, se encontró una media del cambio relativo de diámetro de la arteria braquial fue de $4.9 \pm 7.1\%$, mientras que la media del cambio relativo de velocidad de la arteria braquial fue de $18.7 \pm 21\%$.

Por último, para valorar el relleno vascular de los pacientes se calculó el volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis, encontrando una media de $91.4 \pm 5.8\%$, media de tasa de relleno vascular de $16.8 \pm 5.4ml/min$ y tasa de relleno vascular normalizada de $16.9 \pm 5.4ml/kg/h$.

Tabla 1. Características clinicodemográficas de la población estudiada.

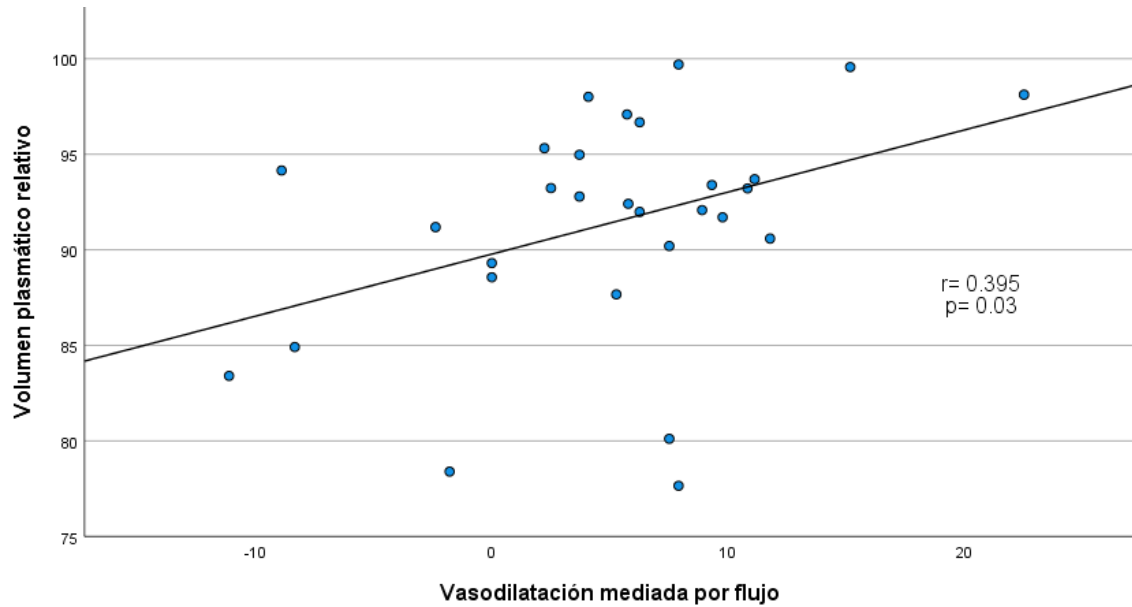
Características	N= 29
Edad, años	42 ± 17
Género	
Femenino, n (%)	9 (31)
Masculino, n (%)	20 (69)
Causa de ERC	
Diabetes mellitus, n (%)	11 (38)
Etiología no determinada, n (%)	17 (59)
Uropatía obstructiva, n (%)	1 (3)
Tiempo en HD, años	3.7 ± 3
Diabetes mellitus, n (%)	12 (41)
Hipertensión arterial, n (%)	25 (86)
Uso de antihipertensivos, n (%)	22 (76)
Hemoglobina, g/dL	10.7 ± 2
Hematocrito, %	33.3 ± 6
Leucocitos, 10³ Cels/mm³	5.6 ± 2
Plaquetas, 10³ Cels/mm³	195.1 ± 80
Calcio, mg/dL	7.7 ± 0.7
Fósforo, mg/dL	5.3 ± 2.1
PCR, mg/L	15.2 ± 29
Ferritina, ng/mL	606.3 ± 682
Albúmina, g/dL	4.1 ± 0.4
ITB	1.15 ± 0.2
OH, L	2.9 ± 1.9
E/I	0.79 ± 0.1
UF, L	3.2 ± 1.1
TUF, ml/kg/h	18.1 ± 6.1
Delta Hb, g/dL	2.1 ± 1.4
Delta Hb/L, g/dL	0.6 ± 0.3
VMF, %	4.9 ± 7.1
Cambio relativo de velocidad, %	18.7 ± 24
Volumen plasmático al final de sesión, %	91.4 ± 5.8
Tasa de relleno vascular, ml/min	16.8 ± 5.4
Tasa de relleno vascular normalizada, ml/kg/hr	16.9 ± 5.4

ERC, enfermedad renal crónica; HD, hemodiálisis; PCR, proteína C reactiva; ITB, índice tobillo-brazo; OH, hidratación; E/I, razón agua extracelular/agua intracelular; UF, ultrafiltrado; TUF, tasa de ultrafiltrado; Hb, hemoglobina, VMF, Vasodilatación mediada por flujo.

Asociación entre índice tobillo brazo con relleno vascular y vasodilatación mediada por flujo

En la **Figura 1** se observa la correlación entre la caída del volumen plasmático, como un reflejo del relleno vascular, con la vasodilatación mediada por flujo ($r=0.395$, $p=0.03$); **Figura 1**. No se encontró asociación significativa entre el relleno vascular y el ITB. De igual forma, no se encontró una asociación entre la vasodilatación mediada por flujo y el ITB.

Figura 1. Correlación entre vasodilatación mediada por flujo y volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis.



Se dividió a los pacientes según el volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis, $\leq 90\%$ vs $\geq 90\%$. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en edad, tiempo en hemodiálisis, hemoglobina, calcio, fósforo, PCR, albúmina, ITB, OH, E/I y cambio relativo en la velocidad de la arteria braquial (**Tabla 2**). La media de VMF fue significativamente mayor en el grupo con un volumen plasmático relativo $\geq 90\%$ en comparación al grupo $\leq 90\%$ (6.83 vs -0.71%, respectivamente; $p=0.008$) (**Figura 2**).

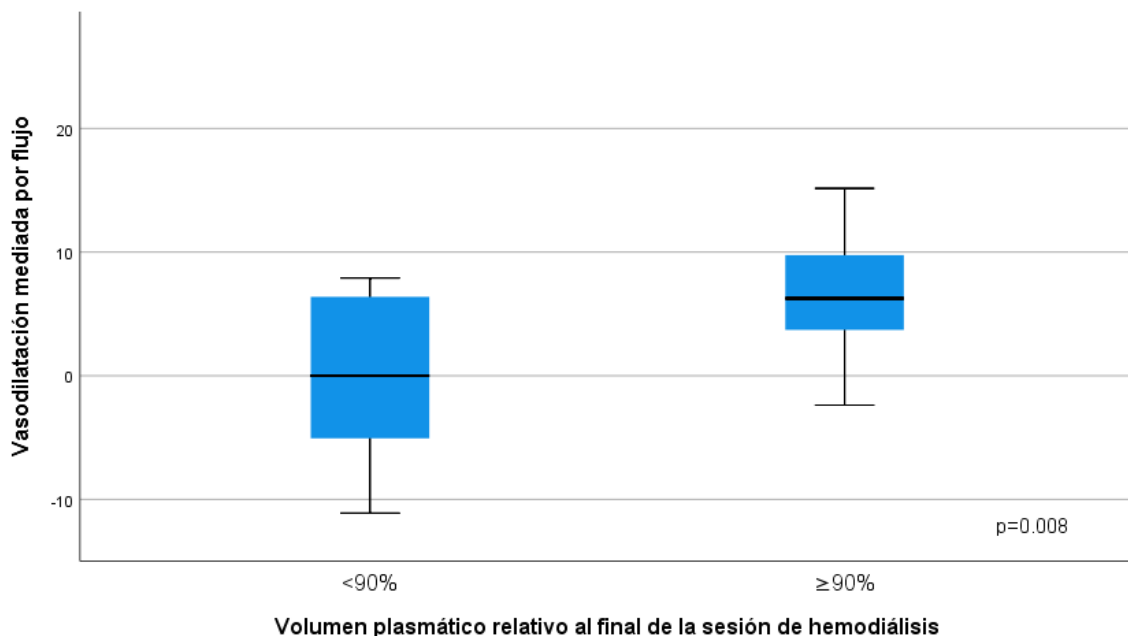
Tabla 2. Comparación de pacientes según volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis.

Características	Grupo 1 (n=8)	Grupo 2 (n=21)	p
Edad, años	37±12	44±18	NS
Tiempo en HD, años	3.5±1.8	3.8±2.9	NS
Hemoglobina, g/dL	11.2±1.9	10.5±2.0	NS
Calcio, mg/dL	7.4±0.9	7.8±0.6	NS
Fósforo, mg/dL	5.9±2.4	5.0±2.0	NS
PCR, mg/L	12.6±13.6	16.3±33.8	NS
Albúmina, g/dL	4.0±0.4	4.1±0.4	NS
ITB	1.2±0.1	1.1±0.1	NS
OH, L	2.9±2.1	2.8±1.8	NS
E/I	0.82±0.1	0.78±0.1	NS
VMF, %	-0.07±6.9	6.83±6.3	0.008
Cambio relativo de velocidad, %	12.6±40.6	21.0±15.0	NS

Grupo 1: Volumen plasmático relativo al final la sesión <90%
 Grupo 2: Volumen plasmático relativo al final de la sesión ≥90%

HD, hemodiálisis; PCR, proteína C reactiva; ITB, índice tobillo-brazo; OH, hidratación; E/I, razón agua extracelular/agua intracelular; VMF, Vasodilatación mediada por flujo.

Figura 2. Vasodilatación mediada por flujo según volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis.



Además, se dividió a los pacientes en dos grupos en base al cambio relativo de la velocidad en la arteria braquial, $\leq 18\%$ vs $\geq 18\%$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en edad, tiempo en hemodiálisis, calcio, fósforo, PCR, ITB y OH (**Tabla 3**). El volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis fue significativamente menor en el grupo con un cambio relativo de la velocidad en la arteria braquial $\leq 18\%$ vs $\geq 18\%$ (88.6 vs 93.9, respectivamente; $p=0.007$) (**Figura 3**). La razón E/I fue significativamente menor en el grupo que tuvo un cambio relativo de la velocidad en la arteria braquial $\leq 18\%$ vs $\geq 18\%$ (0.74 vs 0.83, respectivamente; $p=0.007$). Por otra parte, la albúmina sérica, Delta/Hb y Delta Hb/L fueron significativamente mayores en el grupo que tuvo un cambio relativo de la velocidad en la arteria braquial $\leq 18\%$ vs $\geq 18\%$ (4.2 vs 3.9, respectivamente; $p=0.02$), (2.7 vs 1.4, respectivamente; $p=0.004$) y (0.74 vs 0.48, respectivamente; $p=0.01$).

Tabla 3. Comparación de pacientes según el cambio relativo de la velocidad en la arteria braquial.

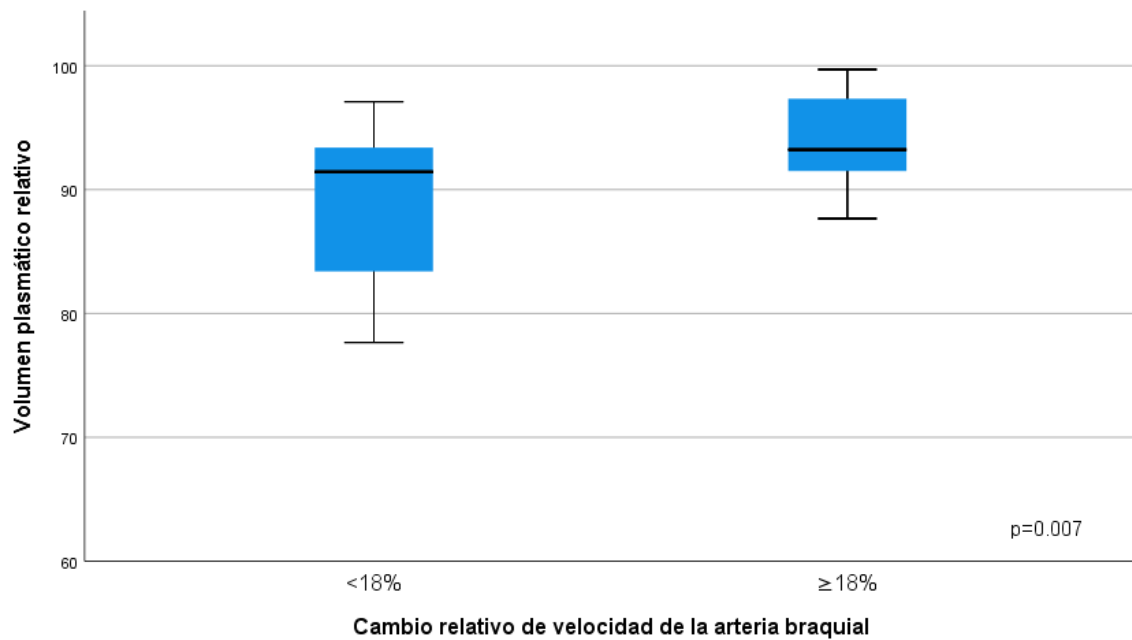
Características	Grupo 1 (n=14)	Grupo 2 (n=15)	p
Edad, años	37±14.5	47±18.1	NS
Tiempo en HD, años	3.2±2.5	4.2±2.8	NS
Hemoglobina, g/dL	11.0±2.0	10.4±2.0	NS
Calcio, mg/dL	7.7±0.7	7.7±0.7	NS
Fósforo, mg/dL	5.3±2.5	5.2±1.7	NS
PCR, mg/L	12.6±26.0	16.3±33.2	NS
Albúmina, g/dL	4.2±0.3	3.9±0.4	0.02
ITB	1.1±0.2	1.1±0.2	NS
OH, L	2.4±1.8	3.2±2.0	NS
E/I	0.74±0.1	0.83±0.1	0.007
Delta Hb, g/dL	2.7±1.6	1.4±0.8	0.004
Delta Hb/L, g/dL	0.74±0.3	0.48±0.2	0.01
Volumen plasmático relativo al final de la sesión, %	88.6±6.5	93.9±3.8	0.007

Grupo 1: Cambio relativo de la velocidad de la arteria braquial $< 18\%$

Grupo 2: Volumen plasmático relativo al final de la sesión $\geq 18\%$

HD, hemodiálisis; PCR, proteína C reactiva; ITB, índice tobillo-brazo; OH, hidratación; E/I, razón agua extracelular/agua intracelular; Hb, hemoglobina.

Figura 3. Volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis según cambio relativo de la velocidad de la arteria braquial.



Por último, se dividió a los pacientes en base a ITB como normal y anormal, 0.9-1.3 vs <0.9 o >1.3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en edad, tiempo en HD, hemoglobina, calcio, fósforo, PCR, albúmina, Delta Hb, Delta Hb/L y volumen plasmático relativo al final de la sesión (**Tabla 4**). El OH fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con un ITB normal vs anormal (3.3 vs 2.0, $p=0.04$). La razón E/I fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con un ITB normal vs anormal (0.82 vs 0.73, $p=0.01$) (**Figura 4**).

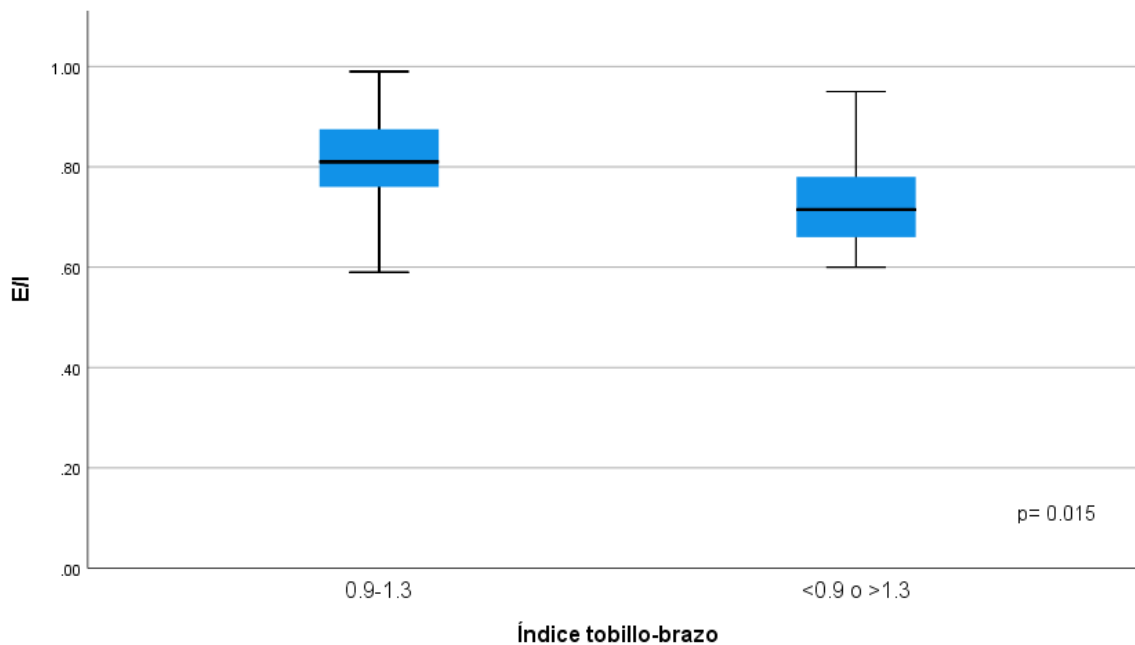
Tabla 4. Comparación de pacientes según índice tobillo-brazo.

Características	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=10)	p
Edad, años	45±18.3	36±13.0	NS
Tiempo en HD, años	4.5±2.6	2.8±2.6	NS
Hemoglobina, g/dL	10.2±2.0	11.5±1.8	NS
Calcio, mg/dL	7.5±0.7	8.0±0.7	NS
Fósforo, mg/dL	5.2±2.1	5.3±2.2	NS
PCR, mg/L	14.3±29.2	16.9±31.0	NS
Albúmina, g/dL	4.0±0.3	4.2±0.5	NS
OH, L	3.3±1.7	2.0±1.9	0.04
E/I	0.82±0.1	0.73±0.1	0.01
Delta Hb, g/dL	2.0±1.5	2.5±1.1	NS
Delta Hb/L, g/dL	0.58±0.3	0.66±0.2	NS
VMF, %	5.5±7.9	3.7±5.5	NS
Cambio relativo de velocidad, %	20.1±19.3	15.9±32.3	NS
Volumen plasmático relativo al final de la sesión, %	91.7±6.3	90.7±5.2	NS

Grupo 1: ITB 0.9-1.3
 Grupo 2: ITB <0.9 o >1.3

HD, hemodiálisis; PCR, proteína C reactiva; OH, hidratación; E/I, razón agua extracelular/agua intracelular; Hb, hemoglobina; VMF, Vasodilatación mediada por flujo.

Figura 4. Razón E/I según índice tobillo-brazo.



VII.- Discusión

Existe una correlación positiva entre el relleno vascular y la función endotelial en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis dos veces por semana. La función endotelial fue evaluada mediante la vasodilatación mediada por flujo. Asimismo, no se encontró una asociación entre ITB y relleno vascular o función endotelial, lo que sugiere que el ITB no representa lo que sucede en la microcirculación.

Nuestra población está constituida por pacientes en promedio de la quinta década de la vida; sin embargo, con una edad muy variable. Existe una proporción alta de diabéticos, aunque la mayor proporción de pacientes tienen una etiología desconocida como causa de enfermedad renal crónica. Es importante señalar que una gran mayoría de los pacientes tienen hipertensión arterial como comorbilidad y requiriendo uso de antihipertensivos. Este hallazgo está influenciado de forma importante por ser un grupo de pacientes que reciben únicamente dos sesiones de hemodiálisis por semana.

En cuanto a las variables bioquímicas, se trata de un grupo de pacientes con una hemoglobina promedio en metas y un buen estado nutricional. Llama la atención la presencia de una media de calcio sérico por debajo del límite inferior, así como una media de fósforo elevado. Esto es secundario a una baja dosis de diálisis recibida por este grupo de pacientes al recibir 6 horas semanales de tratamiento, así como utilizar una concentración de calcio en líquido de diálisis de 2,5mEq/L. Siendo ambos marcadores de enfermedad mineral ósea la cual se ha asociado a calcificaciones arteriales y peor salud endotelial **(115)**. Sin embargo, se realizó solamente una determinación de dichos marcadores los cuales son altamente variables en el tiempo por lo que no puede asociarse de forma veraz a los resultados obtenidos en este estudio al tratarse de una observación transversal.

Asimismo, el ITB promedio de los pacientes se encontró dentro del rango de referencia de 0.9-1.3 para pacientes con enfermedad renal crónica **(79,80)**. Del total de pacientes incluidos en este estudio, 3 de ellos tuvieron un ITB ≤ 0.9 , punto de corte el cual tiene una alta especificidad (83-99%) pero una baja sensibilidad (69-79%) para el diagnóstico de EAP **(24,30,37)**. Por otra parte, 5 de los pacientes estudiados tuvieron un ITB ≥ 1.3 , valor sobre el cual se ha asociado a la presencia de calcificaciones vasculares, aunque no necesariamente a lesiones oclusivas **(41,42)**. En comparación con otros estudios realizados en pacientes en hemodiálisis, se encontró una proporción mayor de pacientes con ITB normal, 0.9-1.3, lo cual puede ser explicado por ser una población con una menor proporción de pacientes con diabetes mellitus, así como una media de edad

menor. De igual forma, en esta población se encontró una mayor proporción de pacientes con ITB >1.3 que en otras cohortes publicadas; es decir, una mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica **(116,117,118)**.

Hablando de la composición corporal de los pacientes, evaluada mediante bioimpedancia multifrecuencia, se encontró OH en promedio considerado en rango de sobrehidratación lo cual, aunado a la alta prevalencia de uso de antihipertensivos, cataloga a esta población como fuera de peso seco **(119)**. De la misma manera, las tasas de ultrafiltrado se encuentran por encima de las cifras a las que se han reportado peores desenlaces cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis **(120)**. Lo anterior está en relación con las características sociodemográficas del grupo estudiado ya que son pacientes cuyo nivel socioeconómico les impide realizarse más de 2 sesiones de hemodiálisis por semana de 3 horas cada una de ellas.

Se evaluó la vasodilatación mediada por flujo mediante el cambio relativo del diámetro de la arteria braquial, así como el cambio relativo en la velocidad como subrogados de salud endotelial en pacientes con ERC **(105,106)**. No existe un punto de corte universalmente aceptado para definir una vasodilatación mediada por flujo adecuada para pacientes con enfermedad renal crónica. Sin embargo, diversos estudios han encontrado una VMF disminuida en pacientes con ERC respecto a controles y han reportado una media del cambio relativo del diámetro de la arteria braquial similar a la encontrada en este estudio de alrededor del 5% **(104,105)**.

De la misma manera, se ha observado un aumento de la velocidad sanguínea y del flujo sanguíneo posterior a un incremento del estrés de cizallamiento no existiendo un punto de corte aceptado para definir rango de normalidad de dicho valor en la población estudiada **(121,122)**. En el caso del grupo de pacientes analizados, se puede observar un incremento de mayor magnitud en el cambio relativo de la velocidad respecto al cambio relativo del diámetro. Este hallazgo deberá analizarse en estudios subsecuentes para caracterizar de forma más apropiada tanto su rango de normalidad como su correlación clínica.

Además, se estimó el volumen plasmático mediante variables antropométricas y mediante las mediciones seriadas de hematocrito se estimó el cambio relativo de dicho volumen plasmático a través del tiempo de sesión de hemodiálisis. Dicha estimación está determinada por la relación entre la tasa de ultrafiltrado y la tasa de rellenado vascular. No existen valores estandarizados para el volumen plasmático relativo o para tasa de rellenado vascular **(94,96,99)**. No obstante, en este grupo de pacientes analizados se

observaron valores superiores a los reportados en otros ensayos clínicos, aunque con otros métodos de medición **(99)**.

El objetivo principal del estudio fue buscar una correlación entre estos subrogados de salud vascular y endotelial, el índice tobillo-brazo, vasodilatación mediada por flujo y relleno vascular. En este grupo de pacientes se encontró una correlación positiva significativa entre el volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis y la vasodilatación mediada por flujo. Ambos fenómenos están íntimamente relacionados con el estado de la microcirculación y la salud endotelial **(102)**. Cabe señalar que una variable importante que influye en el volumen sanguíneo es la presión oncótica la cual está determinada por el contenido proteico de la sangre **(91)**. En este grupo de pacientes, no se encontró una correlación significativa entre la albúmina sérica y el relleno vascular, así como otras variables analizadas.

La acumulación de toxinas urémicas se ha relacionado con inhibición de la proliferación endotelial, disminución de la producción de óxido nítrico y un estado proinflamatorio que en conjunto alteran la función endotelial generando una respuesta vasodilatadora ineficiente **(109,110)**. Este estado inflamatorio también está íntimamente relacionado con la permeabilidad capilar lo cual impacta de forma negativa el relleno vascular **(123)**.

Por otra parte, se dividió a los pacientes según volumen plasmático relativo al final de la sesión de hemodiálisis en $\leq 90\%$ vs $\geq 90\%$. El grupo con un volumen plasmático relativo mayor tuvieron una VMF significativamente mejor. Esto es expresión de una mejor salud endotelial en estos pacientes por los mecanismos previamente mencionados.

Asimismo, al dividir a los pacientes en base al cambio relativo de la velocidad de la arteria braquial, $\leq 18\%$ vs $\geq 18\%$, se encontró un volumen plasmático significativamente mayor en aquellos pacientes con mayor cambio relativo de la velocidad. Esto fue independiente del cambio relativo en el diámetro de la arteria braquial ya que no se encontró una correlación significativa entre ambas variables.

Como se mencionó previamente, se ha estudiado de forma extensa la vasodilatación mediada por flujo como un subrogado de salud endotelial prestando especial interés en el cambio relativo del diámetro **(103)**. No obstante, el cambio en la velocidad o el flujo en la arteria evaluada ha sido poco estudiado y reportado en otros ensayos clínicos publicados **(124)**.

Una de las evaluaciones de composición corporal que se analizaron fue el cociente entre el agua extracelular e intracelular, E/I. Esta razón se encuentra relacionada con la

sobrehidratación de los pacientes. Sin embargo, el estado de volumen no su único determinante siendo influenciada también por la presencia de toxinas urémicas que llevan a inflamación, apoptosis y disminución del volumen celular lo que lleva a un aumento de la razón E/I **(125)**.

En este grupo de pacientes, aquellos con un ITB dentro del rango de normalidad tuvieron una razón E/I mayor, es decir, una composición corporal peor a aquellos pacientes con un ITB patológico. Este hallazgo puede corresponder a una característica propia de la población estudiada ya que este mismo grupo de pacientes con ITB normal eran pacientes con mayor sobrehidratación. Es importante mencionar que, si bien la sobrehidratación está estrechamente relacionada con el aumento de la presión arterial, esta no afecta el ITB como parte de su fisiopatología. De la misma manera, este hallazgo deberá ser evaluado en otras poblaciones para evaluar su reproducibilidad.

El estudio actual cuenta con varias limitaciones. La primera y más importante es la población estudiada ya que existe una menor proporción de pacientes con nefropatía diabética en relación con lo encontrado a la población en hemodiálisis en nuestro país. Asimismo, el tamaño de esta muestra puede limitar su reproducibilidad en otras poblaciones. Por otra parte, el volumen plasmático relativo y el relleno vascular se estimaron mediante variables antropométricas y cambios dilucionales en el hematocrito. Existen actualmente otras tecnologías con las que no contamos en este hospital para evaluar estos parámetros que pudieran arrojar resultados más fidedignos.

De este estudio se pueden derivar múltiples líneas de investigación las cuales provean más información sobre la salud vascular y endotelial de los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Por una parte, deberá evaluarse más a fondo el cambio relativo de la velocidad y el flujo arterial para determinar el rango de normalidad para esta población, así como su asociación con otros desenlaces cardiovasculares. De igual forma, la razón E/I es otra variable que podría caracterizarse de mejor forma en estudios subsecuentes debido a su asociación no solamente con sobrehidratación, sino también con desnutrición, inflamación, síndrome urémico y otros factores que pudieran modificarla.

Otra línea de investigación que puede derivarse del presente estudio es la evaluación de la correlación entre estos subrogados de salud vascular y endotelial con otros observados a diferentes niveles como calcificaciones vasculares y coronarias.

Por último, el presente estudio es transversal por lo que realizar una observación longitudinal evaluando la evolución en el tiempo de estas variables podrá proveer más

información respecto a su traducción clínica y su impacto pronóstico en este grupo de pacientes.

Conclusiones

Con los resultados obtenidos se concluye que en los pacientes en hemodiálisis dos veces por semana existe una correlación positiva entre la vasodilatación mediada por flujo y el relleno vascular.

No existe una correlación entre el Índice tobillo brazo y subrogados de salud endotelial como vasodilatación mediada por flujo y relleno vascular. Es decir, no se encontró una correlación entre la salud macrovascular con la función microvascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. USRDS 2018. Chapter 8: Cardiovascular Disease in Patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):S501–18.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–305.
3. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):505–21.
4. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890–909.
5. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci.* 1950;20:117–26.
6. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation.* 1968;37(4):624–37.
7. Yao ST, Hobbs JT IW. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg.* 1969;56(9):676–9.
8. Classen D, Evans RS, Pestotnik S, Horn S, Menlove R, Burke J. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326(5):2014.
9. Gornik HL. Rethinking the Morbidity of Peripheral Arterial Disease and the “Normal” Ankle-Brachial Index. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(12):1063–4.
10. Safar ME, Protogerou AD, Blacher J. Statins, central blood pressure, and blood pressure amplification. *Circulation.* 2009;119(1):9–12.
11. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Waveform dispersion, not reflection, may be the major determinant of aortic pressure wave morphology. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2005;289(6 58-6):2497–502.
12. Tsamis A, Stergiopoulos N. Arterial remodeling in response to hypertension using a

- constituent-based model. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2007;293(5):3130–9.
13. Katz S, Globerman A, Avitzour M, Dolfen T. The ankle-brachial index in normal neonates and infants is significantly lower than in older children and adults. *J Pediatr Surg.* 1997;32(2):269–71.
 14. Smith FB, Lee AJ, Price JF, Van Wijk MCW, Fowkes FGR. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *J Vasc Surg.* 2003;38(6):1323–30.
 15. Bird CE, Criqui MH, Fronek A, Denenberg JO, Klauber MR, Langer RD. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vasc Med.* 1999;4(1):15–21.
 16. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M. Influence of Sex on Arterial Hemodynamics and Blood Pressure. *Hypertension.* 1995 Sep;26(3):514–9.
 17. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, Allison MA, McDermott MMG, Goff DC, et al. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg.* 2007;45(2):319–27.
 18. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of Diagnostic Criteria on the Prevalence of Peripheral Arterial Disease. *Circulation.* 1995 Mar;91(5):1472–9.
 19. Zheng ZJ, Rosamond WD, Chambless LE, Nieto FJ, Barnes RW, Hutchinson RG, et al. Lower extremity arterial disease assessed by ankle-brachial index in a middle-aged population of African Americans and whites: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Prev Med.* 2005;29(5 SUPPL. 1):42–9.
 20. Carmelli D, Fabsitz RR, Swan GE, Reed T, Miller B, Wolf PA. Contribution of genetic and environmental influences to Ankle-Brachial blood pressure index in the NHLBI twin study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(5):452–8.
 21. Su HM, Lee KT, Chu CS, Lee MY, Lin TH, Voon WC, et al. Effects of heart rate on brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial pressure index in patients without significant organic heart disease. *Angiology.* 2007;58(1):67–74.
 22. Su HM, Chang JM, Lin FH, Chen SC, Voon WC, Cheng KH, et al. Influence of different measurement time points on brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial index in hemodialysis patients. *Hypertens Res.* 2007;30(10):965–70.

23. Allen J, Oates CP, Henderson J, Jago J, Whittingham TA, Chamberlain J, et al. Comparison of lower limb arterial assessments using color-duplex ultrasound and ankle/brachial pressure index measurements. *Angiology*. 1996;47(3):225–32.
24. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J SA. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(4):391–8.
25. Wikström J, Hansen T, Johansson L, Lind L, Ahlström H. Ankle brachial index <0.9 underestimates the prevalence of peripheral artery occlusive disease assessed with whole-body magnetic resonance angiography in the elderly. *Acta radiol*. 2008;49(2):143–9.
26. Baxter GM, Polak JF. Lower limb colour flow imaging: A comparison with ankle: Brachial measurements and angiography. *Clin Radiol*. 1993;47(2):91–5.
27. de Groote P, Millaire A, Deklunder G, Marache P, Decoux E, Ducloux G. Comparative Diagnostic Value of Ankle-to-Brachial Index and Transcutaneous Oxygen Tension at Rest and After Exercise in Patients with Intermittent Claudication. *Angiology*. 1995;46(2):115–22.
28. Flanigan DP, Ballard JL, Robinson D, Galliano M, Blecker G, Harward TRS. Duplex ultrasound of the superficial femoral artery is a better screening tool than ankle-brachial index to identify at risk patients with lower extremity atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2008;47(4):789–93.
29. Alnaeb ME, Boutin A, Crabtree VP, Mikhailidis DP, Seifalian AM, Hamilton G. Assessment of lower extremity peripheral arterial disease using a novel automated optical device. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;41(6):522–7.
30. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(5):788–92.
31. Parameswaran GI, Brand K, Dolan J. Pulse oximetry as a potential screening tool for lower extremity arterial disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):442–6.
32. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44(3):531–6.

33. DEAN T. WILLIAMS, KEITH G. HARDING PP. An Evaluation of the Efficacy of Methods Used in Screening for Lower-Limb. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2206–10.
34. Alnaeb ME, Crabtree VP, Boutin A, Mikhailidis DP, Seifalian AM, Hamilton G. Prospective assessment of lower-extremity peripheral arterial disease in diabetic patients using a novel automated optical device. *Angiology*. 2007;58(5):579–85.
35. Clairotte C, Retout S, Potier L, Roussel R, Escoubet B. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1231–6.
36. Feigelson HS, Criqui MH, Fronck A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: The sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol*. 1994;140(6):526–34.
37. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008;72(4):605–10.
38. Stoffers HEJH, Kester ADM, Kaiser V, Rinkens PELM, Kitslaar PJEHM, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1401–5.
39. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525(1):263–70.
40. Greenhalgh RM, Cross C, Fulhdm H, Rodd P. The detection and progression of asymptomatic peripheral arterial disease. *Br J Surg*. 1983;70:628–30.
41. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and Risk Factors of PAD among Patients with Elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(6):709–14.
42. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1197–203.
43. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006;113(22):2623–9.

44. Nicoloff AD, Taylor LM, Sexton GJ, Schuff RA, Edwards JM, Yeager RA, et al. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2002;35(1):38–47.
45. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(1 SUPPL.):5–67.
46. Hämäläinen H, Rönnemaa T, Halonen JP, Toikka T. Factors predicting lower extremity amputations in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: A population-based 7-year follow-up study. *J Intern Med.* 1999;246(1):97–103.
47. McDermott MMG, Fried L, Simonsick E, Ling S, Guralnik JM. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: The women’s health and aging study. *Circulation.* 2000;101(9):1007–12.
48. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui HM. Erratum: The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: The Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med.* 2003;139(4):873-883.
49. McDermott MMG, Ohlmler SM, Liu K, Guralnik JM, Martin GJ, Pearce WH, et al. Gait alterations associated with walking impairment in people with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(6):747–54.
50. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110(6):738–43.
51. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. *Circulation.* 1993;88(3):837–45.
52. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JAM, McDermott MM, Liu K, et al. The Effect of Novel Cardiovascular Risk Factors on the Ethnic-Specific Odds for Peripheral Arterial Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1190–7.

53. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A High Ankle-Brachial Index Is Associated With Increased Cardiovascular Disease Morbidity and Lower Quality of Life. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1292–8.
54. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;56(18):1506–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.060>
55. Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G LS. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet*. 1993;342:1138–41.
56. Hooi JD, Kester ADM, Stoffers HEJH, Rinkens PELM, Knottnerus JA, Van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(3):294–300.
57. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley C V. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: A cohort study. *Br Med J*. 1996;313(7070):1440–4.
58. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MMG, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109(6):733–9.
59. Abbott RD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle/brachial blood pressure in men >70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(3):280–4.
60. secretaria de salud C. Evidencias y Recomendaciones [Internet]. Vol. 1, catálogo maestro CENETEC. 2016. 1–41. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/007_GPC_CirculacionArtPerif/IMSS_007_08_EyR.pdf
61. Gornik HL, Garcia B, Wolski K, Jones DC, Macdonald KA, Fronck A. Validation of a method for determination of the ankle-brachial index in the seated position. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1204–10.
62. Yataco AR, Gardner AW. Acute reduction in ankle/brachial index following smoking

- in chronic smokers with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology*. 1999;50(5):355–60.
63. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans - A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Co. *Circulation*. 2005;111(5):697–716.
 64. Cortez-Cooper MY, Supak JA, Tanaka H. A new device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial index. *Am J Cardiol*. 2003;91(12):1519–22.
 65. Aboyans V, Lacroix P, Lebourdon A, Preux PM, Ferrières J, Laskar M. The intra- and interobserver variability of ankle-arm blood pressure index according to its mode of calculation. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):215–20.
 66. Nesbitt I. Postoperative monitoring. *Curr Anaesth Crit Care*. 2006;17(1–2):55–64.
 67. Jönsson B, Lindberg LG, Skau T, Thulesius O. Is oscillometric ankle pressure reliable in leg vascular disease? *Clin Physiol*. 2001;21(2):155–63.
 68. Kornø M, Eldrup N, Sillesen H. Comparison of Ankle-Brachial Index Measured by an Automated Oscillometric Apparatus with that by Standard Doppler Technique in Vascular Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(5):610–5.
 69. Pan CR, Staessen JA, Li Y, Wang JG. Comparison of three measures of the ankle-brachial blood pressure index in a general population. *Hypertens Res*. 2007;30(6):555–61.
 70. Johnston KW, Hosang MY, Andrews DF. Reproducibility of noninvasive vascular laboratory measurements of the peripheral circulation. *J Vasc Surg*. 1987;6(2):147–51.
 71. Takahashi O, Shimbo T, Rahman M, Musa R, Kurokawa W, Yoshinaka T, et al. Validation of the auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. *Fam Pract*. 2006;23(1):10–4.
 72. Khandanpour N, Armon MP, Jennings B, Clark A, Meyer FJ. Photoplethysmography, an easy and accurate method for measuring ankle brachial pressure index: Can photoplethysmography replace doppler? *Vasc Endovascular Surg*. 2009;43(6):578–82.

73. Aboyans V, Lacroix P, Doucet S, Preux PM, Criqui MH, Laskar M. Diagnosis of peripheral arterial disease in general practice: Can the ankle-brachial index be measured either by pulse palpation or an automatic blood pressure device? *Int J Clin Pract.* 2008;62(7):1001–7.
74. Benchimol D, Pillois X, Benchimol A, Houitte A, Sagardiluz P, Tortelier L, et al. Accuracy of ankle-brachial index using an automatic blood pressure device to detect peripheral artery disease in preventive medicine. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(6–7):519–24.
75. Forster FK, Turney D. Oscillometry determination of diastolic, mean and systolic blood pressure—a numerical model. *J Biomech Eng.* 1986;108(4):359–64.
76. Richart T, Kuznetsova T, Wizner B, Struijker-Boudier HA, Staessen JA. Validation of automated oscillometric versus manual measurement of the ankle-brachial index. *Hypertens Res* [Internet]. 2009;32(10):884–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2009.125>
77. Fernández VN, Arellano J CI. VALIDACIÓN DE UN MÉTODO OSCILOMÉTRICO PARA EL CÁLCULO DE ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.
78. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, Ohman EM, Eagle K, Bhatt DL. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J* [Internet]. 2009;158(1):141-148.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.05.011>
79. Orchard TJ SDJ. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the american heart association and the american diabetes association 18-20 september 1992, new orleans, louisiana. *Diabetes Care.* 2003;16(8):227–37.
80. Hasimu B, Li J, Nakayama T, Yu J, Yang J, Li X, et al. Ankle brachial index as a marker of atherosclerosis in Chinese patients with high cardiovascular risk. *Hypertens Res.* 2006;29(1):23–8.
81. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(12):2838–47.
82. O'Hare AM, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen KL. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.*

2002;13(2):497–503.

83. Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Wang CS, Mai HC, et al. Significant correlation between ankle-brachial index and vascular access failure in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):128–34.
84. Chen SC, Su HM, Chang JM, Liu WC, Tsai JC, Tsai YC, et al. Increasing prevalence of peripheral artery occlusive disease in hemodialysis patients: A 2-year follow-up. *Am J Med Sci* [Internet]. 2012;343(6):440–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182328f7a>
85. Chen SC, Chang JM, Liu WC, Huang JC, Chen YY, Yang TK, et al. Decrease in ankle-brachial index over time and cardiovascular outcomes in patients with hemodialysis. *Am J Med Sci* [Internet]. 2012;344(6):457–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31825141bf>
86. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension*. 2000;36(4):489–94.
87. Su HM, Lin TH, Hsu PC, Chu CY, Lee WH, Chen SC, et al. Abnormally Low and High Ankle-Brachial Indices Are Independently Associated with Increased Left Ventricular Mass Index in Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2012;7(9):3–9.
88. Ix JH, Katz R, Peralta CA, de Boer IH, Allison MA, Bluemke DA, et al. A High Ankle Brachial Index Is Associated With Greater Left Ventricular Mass. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(4):342–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.010>
89. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1591–8.
90. Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Liu WC, Wang CS, et al. Ankle brachial index as a predictor for mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing haemodialysis. *Nephrology*. 2010;15(3):294–9.
91. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87(2):198–210.
92. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CSR, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):19–

26.

93. Levin NW, de Abreu MHFG, Borges LE, Tavares Filho HA, Sarwar R, Gupta S, et al. Hemodynamic response to fluid removal during hemodialysis: categorization of causes of intradialytic hypotension. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1643–9.
94. Schneditz D, Roob J, Oswald M, Poggitsch H, Moser M, Kenner T, et al. Nature and rate of vascular refilling during hemodialysis and ultrafiltration. *Kidney Int*. 1992;42(6):1425–33.
95. Brummelhuis WJ, Van Schelven LJ, Boer WH. Continuous, online measurement of the absolute plasma refill rate during hemodialysis using feedback regulated ultrafiltration: Preliminary results. *ASAIO J*. 2008;54(1):95–9.
96. Shulman T, Heidenheim AP, Kianfar C, Shulman SM, Lindsay RM. Preserving central blood volume: Changes in body fluid compartments during hemodialysis. *ASAIO J*. 2001;47(6):615–8.
97. Mitra S, Chamney P, Greenwood R, Farrington K. The Relationship between Systemic and Whole-Body Hematocrit Is Not Constant during Ultrafiltration on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):463–9.
98. Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S. A simple and feasible method to determine absolute blood volume in hemodialysis patients in clinical practice. *Blood Purif*. 2014;38(3–4):180–7.
99. Mitsides N, Pietribiasi M, Waniewski J, Brenchley P, Mitra S. Transcapillary Refilling Rate and Its Determinants during Haemodialysis with Standard and High Ultrafiltration Rates. *Am J Nephrol*. 2019;50(2):133–43.
100. Dane MJC, Khairoun MR, Hyun Lee D, van den Berg BM, Eskens BJM, Boels MGS, et al. Association of kidney function with changes in the endothelial surface layer. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):698–704.
101. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(11):1900–8.
102. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285–95.
103. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-

- mediated dilatation: Implications for the assessment of endothelial function. Vol. 568, Journal of Physiology. 2005. p. 357–69.
104. Hirata Y, Sugiyama S, Yamamoto E, Matsuzawa Y, Akiyama E, Kusaka H, et al. Endothelial function and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;173(3):481–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.085>
 105. Chen J, Hamm LL, Mohler ER, Hudaihed A, Arora R, Chen CS, et al. Interrelationship of multiple endothelial dysfunction biomarkers with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2015;10(7):1–10.
 106. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streater C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease - a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011;216(2):446–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.017>
 107. Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, et al. Does uremia cause vascular dysfunction? *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(4):284–90.
 108. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, Stanton T, Haluska BA, Hawley CM, et al. Uremic toxin development in living kidney donors: A longitudinal study. *Transplantation*. 2014;97(5):548–54.
 109. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler E V., Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):1897–907.
 110. Jourde-Chiche N, Dou L, Sabatier F, Calaf R, Cerini C, Robert S, et al. Levels of circulating endothelial progenitor cells are related to uremic toxins and vascular injury in hemodialysis patients. *J Thromb Haemost*. 2009;7(9):1576–84.
 111. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Miller O. 1., Sullivan ID, Lloyd JK, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–5.
 112. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011;300(1):2–12.

113. Bauer JH, Brooks CS. Body fluid composition in chronic renal failure. *Clin Nephrol* [Internet]. 1981 Sep;16(3):114–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7296968>
114. Nadler S, Hidalgo J, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* [Internet]. 1962 Feb;51(2):224-32. Available from: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606062901666>
115. Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology* [Internet]. 2018;23(4):88–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.13457>
116. Wu PH, Lin YT, Wu PY, Huang JC, Chen SC, Chang JM, et al. A low ankle-brachial index and high brachial-ankle pulse wave velocity are associated with poor cognitive function in patients undergoing hemodialysis. *Disease Markers* [Internet]. 2019 Ago:1-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/9421352>
117. Chen J, Mohler E, Garimella P, Hamm L, Xie D, Kimmel S, et al. Ankle brachial index and subsequent cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 31;5(6):e003339. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003339>
118. Miguel JB, Strogoff JP, Lugon JR. Ankle-brachial index as a predictor of mortality in hemodialysis: a 5-year cohort study. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2017 Mar;108(3):204-211. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170026>.
119. Agarwal R, Weir M. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *CJASN* [Internet]. 2010 Jul;5(7):1255-1260. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.01760210>
120. Flythe J, Kimmel S, Brunelli S. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Jan;79(2):250-7. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.383>.
121. Verbeke F, Pannier B, Guérin A, Boutouyrie P, Laurent S, London G. Flow-mediated vasodilation in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Aug;6(8):2009-15. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.01260211>.
122. Takenaka T, Takane H, Kikuta T, Watanabe Y, Suzuki H. Statin Improves Flow-Mediated Vasodilation in Chronic Kidney Diseases. *Int J Hypertens* [Internet].

2013:876865. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/876865>.

123. Paguio VM, Kappel F, Kotanko P. A model of vascular refilling with inflammation. *Mathematical Biosciences* [Internet]. 2018;303:101–114. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2018.06.007>
124. Gallieni M, Butti A, Guazzi M, Galassi A, Cozzolino M, Brancaccio D. Impaired brachial artery endothelial flow-mediated dilation and orthostatic stress in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* [Internet]. 2008 Jan;31(1):34-42. Available from: <https://doi.org/10.1177/039139880803100105>
125. Nakajima H, Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, Takahashi F, Yoshimura Y, et al. Impact of extracellular-to-intracellular fluid volume ratio on albuminuria in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional and longitudinal cohort study. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2021 Jul;12(7):1202-1211. Available from: <https://doi.org/10.1177/10.1111/jdi.13459>.