

ARTÍCULO DE REVISIÓN**LA VASCULATURA SISTÉMICA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. SEGUNDA PARTE***SYSTEMIC VASCULATURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. SECOND PART*Felipe Inserra^{1,2}, Gustavo Lavenia^{1,2,3}, Pedro Forcada^{2,4,5}, Carlos Castellaro Bello^{2,6}

- 1) Grupo de Trabajo Hipertensión Arterial y Daño Vascular, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina
- 2) Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina
- 3) Dirección Médica, Nefrosur Terapias Renales, Rosario, Santa Fe, Argentina
- 4) Jefe, Laboratorio Vascular No Invasivo, Centro de Hipertensión, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina
- 5) Centro de Prevención y Diagnóstico CardioArenales, Buenos Aires, Argentina
- 6) Sección Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 40 (01): 62-75

RESUMEN

Existen cambios estructurales importantes de la pared arterial en, prácticamente, todas las etapas clínicas de la enfermedad renal crónica. Son un marcador pronóstico y, al mismo tiempo, un factor de progresión y de eventos, tanto cardiovasculares como renales. Es por ello que tener una estimación del daño vascular y, mejor aún, un diagnóstico adecuado es esencial.

La evaluación vascular en la consulta clínica, mediante la determinación de la presión del pulso y el índice de presión arterial sistólica tobillo-brazo, sirven como una orientación inicial del daño arterial de estos pacientes. Hoy podemos valorar, de manera accesible, las lesiones estructurales de las arterias mediante la cuantificación y caracterización, por ecografía vascular, de las placas ateroscleróticas de carótidas y femorales y por la velocidad de onda del pulso. En la gran mayoría de los pacientes renales la velocidad de onda del pulso está muy aumentada, comparada con poblaciones sanas, como consecuencia de múltiples mecanismos patogénicos. Las alteraciones vasculares, tanto de los grandes vasos como de la microcirculación, están fuertemente vinculados con la progresión de la enfermedad

renal crónica, así como con complicaciones y eventos renales, cardiacos y cerebrales.

En conclusión, en individuos con riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, o en quienes ya la padecen, la medición de la rigidez arterial y de los daños ateroscleróticos de la pared vascular serían parámetros centrales para su evaluación y uno de los objetivos a considerar al diseñar estrategias preventivas del deterioro de los órganos blanco y eventos.

PALABRAS CLAVE: enfermedad renal crónica; rigidez arterial; velocidad de onda de pulso (VOP), índice de presión arterial sistólica tobillo-brazo; aterosclerosis subclínica

ABSTRACT

There exist significant structural changes in the artery wall in almost all clinical stages of chronic kidney disease. They constitute a prognostic marker and, at the same time, a progression factor and an event factor, both cardiovascular and renal. For that reason, it is essential to have an estimation of vascular damage and, even better, an accurate diagnosis.

Vascular evaluation during clinical

consultation by means of determining pulse pressure and ankle-brachial pressure index are a helpful initial orientation of these patient's artery damage. Today we can assess, in an accessible way, the structural lesions of the arteries by means of quantification and characterization, through vascular ultrasound, of carotid and femoral atherosclerotic plaques and through the pulse wave velocity. The vast majority of renal patients show increased pulse wave velocity, compared to healthy populations, as a result of multiple pathogenic mechanisms. Vascular alterations, both of large arteries and at the microcirculation level, are strongly linked to the progression of chronic kidney disease, as well as renal, cardiac and cerebral complications and events.

In individuals at risk of developing chronic kidney disease, or in those who already suffer from it, the measurement of arterial stiffness and of atherosclerotic damage to the vascular wall is a central parameter for evaluation and one of the objectives to consider when designing preventive strategies against deterioration of target organs and events.

KEYWORDS: chronic kidney disease; arterial stiffness; pulse wave velocity (PWV); ankle-arm systolic blood pressure index; subclinical atherosclerosis

INTRODUCCIÓN

Diagnóstico de los cambios vasculares en la enfermedad renal crónica

Describimos en la revisión fisiopatológica previa, como las arterias elásticas que se encuentran cercanas al corazón, en condiciones fisiológicas la tienen posibilidad de amortiguar el aumento de la presión arterial (PA), luego de la expulsión del volumen de sangre contenida en el ventrículo izquierdo, que acompaña a cada latido. Esta capacidad de amortiguación de la PA sistólica se debe a que la aorta y sus principales ramas, tienen la capacidad de distenderse y albergar gran parte del volumen sanguíneo eyectado en sístole, debido a su alto contenido de elastina. Luego, la misma

elasticidad, hace que regresen a su estado inicial, de esa manera expulsan durante la diástole, la sangre que previamente habían alojado en sístole. Esta capacidad de las arterias elásticas genera que: a) desde el punto de vista del flujo que sea menos pulsátil y más continuo y b) que la PA posea las características que son distintivas de la normalidad estructural arterial tal como: un aumento de la PA sistólica controlado, determinado por la buena distensibilidad arterial, junto a un sostenimiento de la PA diastólica, generado por expulsión progresiva de la sangre acumulada en las arterias, con una adecuada capacidad elástica. Cuando estas condiciones no son normales, la PA sistólica aumenta mucho y la PA diastólica cae, entonces la suma de ambos efectos produce un cambio en la presión de pulso (PP), la que en condiciones de buena salud arterial se encuentra entre 40 y 50 mmHg y cuando las arterias se lesionan y endurecen, se incrementa progresivamente pudiendo alcanzar, como ocurre en la enfermedad renal crónica, cifras muy altas, generando a su vez mayor pulsatilidad que incrementa el riesgo de daño y lleva a la progresión vascular y tisular del mismo en los distintos órganos blanco.

Lo descripto previamente pone en valor la importancia de tener un adecuado diagnóstico de la salud arterial, dado que es esencial conocer la magnitud del daño vascular de nuestros pacientes renales, siempre mayor que en los pacientes sin daño renal, sino también establecer con mayor precisión cual es el riesgo de lesión (funcional y estructural) de distintos órganos vitales como el corazón, el cerebro y los mismos riñones y además el riesgo de los eventos, que como veremos, están directa y estrechamente vinculados con la magnitud de las lesiones vasculares presentes.

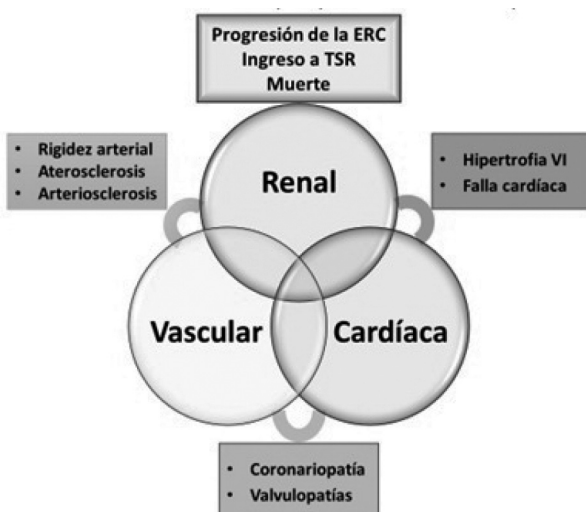
Relación entre la lesión renal y la lesión vascular

Desde hace varios años se ha ido progresivamente incorporando al conocimiento de quienes tratamos pacientes portadores de enfermedad renal, que existe una indisoluble vinculación entre el funcionamiento de los riñones y el corazón y cuando el riñón comienza a tener

alteraciones en su estructura y función ocurren alteraciones del mismo tipo en el corazón, tanto en el músculo como en el tejido intersticial cardíaco que repercuten en la función miocárdica. Estos hechos han llevado a plantear, tal como referimos en la revisión previa, el concepto de síndrome cardiorrenal. También hemos comentado allí, que dentro de este síndrome se incluye la afectación de los vasos, aunque los autores que describieron el mismo, y muchas publicaciones posteriores sobre el tema, no le han dado la misma relevancia a la interacción riñones-arterias o riñones-estructura y función vascular. Este último aspecto es lo que pretendemos rescatar en esta revisión del tema. La **figura 1** resume el concepto actual que queremos remarcar. En ella se pone de manifiesto que la lesión vascular tiene similar relevancia que la de los riñones y del corazón y mostrar al mismo tiempo cuáles son los principales cambios vasculares asociados a la enfermedad renal.

Por supuesto que la hipertensión arterial, la alteración metabólica de los lípidos y carbohidratos, junto al proceso inflamatorio crónico y las alteraciones del metabolismo óseo mineral, como vimos en nuestra revisión previa, son componentes esenciales para que este mecanismo de retroalimentación viciosa entre la lesión renal y vascular se multiplique.

Figura 1. Eventos de la ERC asociados con los principales cambios vasculares y cardiacos



Reafirmando el concepto previo, ha ido surgiendo una especie de controversia respecto a la relación del eje cardio-aorto-renal en el desarrollo de la rigidez arterial, alteraciones funcionales renales y complicaciones cardiovasculares (CVs). Una manera de mostrar esa disputa de ideas, que incluye a los autores de esta revisión, es expresado en la pregunta, ¿es la enfermedad renal la que produce enfermedad vascular y complicaciones CVs o bien es la enfermedad vascular la que produce la alteración estructural y funcional de los riñones? ¿Cuál es el huevo o la gallina?

Claramente, como ya referimos, los pacientes renales mueren principalmente por complicaciones CVs y el desarrollo de la enfermedad vascular aterosclerótica y el envejecimiento vascular está muy acelerado en estos pacientes.⁽¹⁻²⁾

Sin embargo, la prevalencia de los factores de riesgo CVs y de enfermedad cardíaca y particularmente vascular, también es alta en los pacientes que desarrollarán ERC, por lo tanto, la relación causal podría provenir de la enfermedad arterial temprana y severa que ellos presentan inicialmente que lleva al aumento de la rigidez y la pulsatilidad con daño de la microcirculación. Esto conlleva a respuestas renales como: activación neuro hormonal, principalmente del sistema nervioso simpático y del SRAA, con vasoconstricción, hipoxia e isquemia, estrés oxidativo, inflamación persistente y fibrosis los que finalmente llevan a la enfermedad renal.⁽³⁾

Una vez que se instala el daño renal, el círculo vicioso se cierra y retroalimenta sumándose mecanismos asociados a la alteración del metabolismo óseo-mineral, mayor estrés oxidativo y activación de vías inflamatorias que caracterizan al paciente renal y aceleran la enfermedad vascular, especialmente la aterosclerosis y las calcificaciones arteriales.⁽⁴⁻⁵⁾

Es claro que ambas patologías, la rigidez arterial y la lesión renal, tienen un trasfondo de vulnerabilidad genética y sobre este se da la interacción epigenética de los factores de riesgo CV y otros específicos para cada una de ellas. La edad y la presión arterial son factores poderosos de confusión para ambas y se relacionan

estrechamente, y es por ello por lo que parte de la respuesta debe buscarse en estudios longitudinales de poblaciones jóvenes.⁽⁶⁾

Varios estudios de este tipo demuestran que la rigidez arterial, el aumento de la pulsatilidad, la aumentación aórtica y el aumento de la presión aórtica central determinan el deterioro de la función renal. Quizás, esto pueda en parte explicar lo que luego los estudios transversales demuestran y es que los pacientes cuanto peor tienen la función renal peor tendrán la función vascular. Sin embargo, es la rigidez vascular y en especial aórtica basal la que se relaciona más estrechamente con la proteinuria, el deterioro de la función renal, como veremos más adelante en los estudios epidemiológicos y esto se acentúa cuanto mayor es la edad de la población analizada.⁽⁷⁻⁹⁾ Claramente esta mirada del problema es verosímil para aquellas patologías renales muy prevalentes, donde la lesión macro vascular está presente de inicio, como son la de la enfermedad renal asociada a diabetes mellitus o la nefroangioesclerosis. Cuando lo primario es la enfermedad renal, es razonable pensar que el proceso se inicia en el daño renal y la rigidez vascular y aterosclerosis acelerada que surgen inexorablemente en estos pacientes son su consecuencia.

Sin embargo, sigue siendo válido que ambos se retroalimentan, independientemente de quien dé el puntapié inicial. Por lo tanto, es claro que cuidar las arterias puede ser una de las medidas más importantes para preservar el riñón y la forma precoz de detectar la enfermedad vascular es evaluar la función endotelial y la rigidez arterial.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Existen evidencias concretas y crecientes, como veremos más adelante, que los cambios estructurales y funcionales renales tienen un fuerte correlato con cambios en la estructura y función de las arterias y también, aunque con menor grado de evidencia en las venas, y a la inversa, la magnitud y calidad de los cambios vasculares son marcadores de riesgo y factores relevantes de progresión en los cambios renales y los eventos.

Estrategias diagnósticas de daño vascular de utilidad para mejorar la información en los pacientes renales

La búsqueda de evidencia de daño vascular se ha dirigido hacia la evaluación de diferentes variables que detectan en forma temprana dicho daño, lo que se denomina búsqueda de alteraciones asintomáticas o aterosclerosis subclínica.

En el compromiso arterial de la ERC, juegan un rol capital: la rigidez arterial, la hipertrofia de la pared arterial, la calcificación vascular y la disfunción endotelial.

La **Tabla 1** muestra las principales estrategias que permiten la valoración de estos cambios que se inician con datos provenientes del examen clínico.

Tabla 1. Valoraciones diagnósticas arteriales

1. Datos clínicos

- Presión de pulso (PP)
- Índice de PA sistólica tobillo-brazo

2. Evaluación de la función endotelial

3. Estudios de la estructura vascular

- Espesor íntima-media (EIM)
- Cuantificación y caracterización de las placas ateroscleróticas
- Evaluación de las calcificaciones vasculares
- Rigidez arterial (ver **Tabla 2**)

DATOS CLÍNICOS

Presión de pulso

Durante la toma de la PA en la consulta médica debe tenerse en cuenta la PP, que es la diferencia entre la PA sistólica y la PA diastólica, que nos dará información inicial del remodelado y de la rigidez vascular, la que será de utilidad para la orientación pronóstica y terapéutica. En los pacientes con ERC es muy frecuente que la PP sea mayor a 50 mmHg, y que con alguna frecuencia supere los 70 mmHg, especialmente en los casos de ERC de larga evolución o en ancianos. El aumento de la PP ya ha sido vinculado a aumento de eventos CVs como durante el análisis de la población del estudio Framingham.⁽¹²⁾ En el mismo sentido,

varios autores vincularon el aumento de la PP con enfermedad y mortalidad CV en población general⁽¹³⁻¹⁴⁾ y también en pacientes con ERC.⁽¹⁵⁾ Adicionalmente, se ha comprobado relación entre el aumento de la PP y la progresión de la IRC.⁽¹⁶⁾

Índice de PA sistólica tobillo-brazo

La toma de PA sistólica en tobillo y en brazo nos permite medir el índice tobillo-brazo. En condiciones normales, por el fenómeno descrito como amplificación la PA en el tobillo es más alta que en el brazo. En situaciones de enfermedad vascular periférica, donde el flujo arterial distal se encuentra comprometido, la PA sistólica del tobillo cae.

La relación entre las presiones arteriales medias del tobillo y del brazo nos da el índice tobillo-brazo, siendo indicador de enfermedad arterial. Una relación entre 1 y 1,40 sugiere un flujo arterial normal. Una relación menor de 0,9 sugiere obstrucción arterial en miembros inferiores y alto riesgo CV. Valores entre 0,90 y 0,99 se consideran limítrofes e invitan a profundizar la evaluación de las lesiones vasculares de la región y buscar enfermedad aterosclerótica sistémica.

La ERC (sobre todo los estadios moderados y severos), se asocia con enfermedad arterial periférica (EAP),⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ y en los pacientes en diálisis la prevalencia de EAP es de superior al 25%.⁽¹⁹⁻²⁰⁾ También está descrito que un índice tobillo-brazo alterado, en pacientes renales, se asocia con mayor tasa de eventos y mortalidad.⁽²¹⁾

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

Clásicamente la función de los vasos dependiente del endotelio se estudia en los pacientes mediante un Eco Doppler arterial de arteria humeral y se hace una medición del diámetro basal y luego se coloca un manguito de PA sobre la arteria humeral, se insufla hasta sobrepasar entre 30 a 50 mmHg la PA sistólica y se mantiene insuflado durante 4 a 5 minutos, para generar isquemia braquial. Pasados los 45 a 60 segundos del desinflado del manguito se estudia nuevamente el diámetro de la arteria humeral

y se compara la medición con la basal. En la actualidad existen equipos con software diseñados para hacer los cálculos automáticamente. Se considera como normal cuando la luz del vaso aumenta en respuesta a la isquemia 5% o más en relación al diámetro basal. Varias revisiones indican que esta metodología no invasiva es un marcador de utilidad de aterosclerosis.⁽²²⁻²³⁾ Hay mucha evidencia sobre la elevada prevalencia de disfunción endotelial en los pacientes con ERC, inclusive en estadios iniciales.⁽²⁴⁾ Sin embargo, como ya referimos, los pacientes con ERC tienen con mucha frecuencia otros factores de riesgo junto a importantes alteraciones neuro hormonales y metabólicas que influyen negativamente sobre la función del endotelio. Por lo tanto, la disfunción del endotelio en esta población es un claro marcador de aterosclerosis y de eventos, y la mayoría de los pacientes con ERC tienen deterioro de la función endotelial y esta se agrava en la medida que la enfermedad avanza.⁽²⁵⁾ Su medición, dentro de este contexto, no suma demasiado al momento de tomar decisiones con los pacientes y por lo tanto, habría poca evidencia a favor de su uso en la práctica clínica.

ESTUDIOS DE LA ESTRUCTURA VASCULAR

Espesor íntima-media

El remodelado que sufre la estructura vascular, como consecuencia de los variados factores de riesgo (hipertensión, sobrecarga de volumen, dislipemia aterogénica, hiperactividad de sistemas como el SRAA, el simpático, niveles altos de endotelinas, de estrés oxidativo y de varias moléculas proinflamatorias), determina que las arterias sufran un cambio en la pared vascular, particularmente en el grosor de la misma. El mismo puede medirse mediante una ecografía vascular en varias arterias, particularmente se ha popularizado en la práctica medirlo en las carótidas y también en las femorales. Se lo denomina espesor íntima-media y su aumento se lo consideró un equivalente de aterosclerosis. Estudios en distintas poblaciones mostraron que tenía relación con los factores de riesgo y también lo vincularon

como predictor de eventos CVs.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Estudios en pacientes con ERC mostraron que el espesor íntima-media progresaba junto con la ERC y que independientemente de la edad el grosor arterial era mayor en pacientes renales, tanto estadios no dialíticos como los que estaban en diálisis cuando se los comparaban con una población sin ERC.⁽²⁹⁾ El EIM carotídeo se analiza en un segmento de la carótida común (a 1 cm del bulbo) y a nivel femoral antes de la bifurcación de esta en profunda y superficial. Existen en nuestro país equipos que realizan este procedimiento con mediciones cada décima de milímetro en varios puntos en forma automatizada. Su valor se informa y compara para rangos de edad y sexo, informados a valores de normalidad y a que percentil corresponde para cada territorio medido. Esta evaluación es de utilidad para definir no solo el grado de lesión, sino también el pronóstico evolutivo de las lesiones vasculares, tanto carotídeas como femorales. Los estudios han mostrado su utilidad con pacientes en distintos estadios de ERC, incluyendo aquellos en diálisis.⁽³⁰⁻³¹⁾ Con el transcurso del tiempo, y en opinión de los expertos, guías y consensos la medición del espesor de la pared arterial ha ido perdiendo consideración y hoy no se enfatiza su uso, sin embargo, en los sujetos más jóvenes sin enfermedad renal, o en etapas iniciales de la enfermedad hipertensiva es donde puede ser de mayor utilidad, ya que suma a los otros factores de riesgo tradicionales, posibilita reestimar el riesgo y evaluar el efecto de las intervenciones terapéuticas.

Cuantificación y caracterización de las placas ateroscleróticas

A diferencia del EIM, se le da cada vez más relevancia durante la realización de la ecografía vascular al hallazgo de placas ateroscleróticas, el análisis de su extensión, territorios ocupados y composición de las placas.

Debemos tener en cuenta, como ya vimos, que el aumento de mortalidad temprana evidenciada en pacientes con ERC, aún en estadios iniciales,⁽³²⁻³³⁾ ha sido clásicamente atribuido a inflamación y al desarrollo de aterosclerosis acelerada. Los marcadores descriptos

de aterosclerosis, refiriéndonos específicamente el aumento del EIM y la presencia de placas, son reconocidos y asociados al aumento del riesgo CV y eventos coronarios.⁽²⁷⁾

La búsqueda de lesiones ateroscleróticas tempranas en individuos asintomáticos es controversial, los autores de la cohorte NEFRONA, estudio diseñado para investigar el riesgo CV en la enfermedad renal, mostraron que la presencia de placas predijo eventos CVs. Concluyeron que la evaluación por ecografía vascular carotídea de miembros inferiores (femoral) mejora la predicción CV en individuos con ERC y en especial en ERC con diabetes.^(31,34)

En los últimos años la nueva tecnología brinda la posibilidad de evaluar de manera tridimensional (3D-Eco) las placas ateromatosas en las arterias centrales, y a pesar que la experiencia es aún limitada y la disponibilidad del equipamiento baja, parece mejorar sensiblemente la calidad del diagnóstico y pronóstico de la alteración vascular.⁽³⁵⁾

Sin embargo, la pregunta a contestar es si la determinación del EIM y la búsqueda de placas ateroscleróticas agregan valor en la población de pacientes con ERC con muy alta morbimortalidad en todos los estadios,⁽³⁶⁾ ya que deben mostrar si suman, y mejoran la estratificación de riesgo y las decisiones clínicas cuando se los agrega a los clásicos factores de riesgo y al deterioro funcional renal conocido. El aumento del valor predictivo que pudieran evidenciar ambas determinaciones debería ser trasladado a beneficios netos de la salud de los pacientes y debería ser costo-efectivo. Al momento no existe una clara evidencia que permita contestar estas cuestiones por lo menos para pacientes con ERC. Para la población general, la mayoría de las guías de prevención, hipertensión y de lípidos recomiendan la búsqueda de las placas ateroscleróticas, ¿será que debemos incorporarla a los enfermos renales, porque son de muy alto riesgo aterosclerótico?

Evaluación de las calcificaciones vasculares

Como vimos también en la primera parte de estos artículos de revisión, la calcificación vascular,

en particular de la media arterial, también conocido como fenómeno de Monckeberg y vinculada a los trastornos del metabolismo fosfocálcico cumple un rol importante en la rigidez arterial. Esta calcificación es mensurable y vinculada a eventos cardiovasculares y mortalidad global.⁽³⁷⁾

Tradicionalmente, los nefrólogos hemos usado la radiología convencional de abdomen, columna lumbar, pelvis y extremidades para visualizar y seguir las frecuentes calcificaciones vasculares y de partes blandas que predominan en pacientes con ERC, especialmente en diálisis, que tienen alteraciones profundas del metabolismo óseo mineral. La relación de estas con eventos CVs fue conocida desde hace mucho, pero siempre fue orientada a la necesidad de corregir el metabolismo fosfocálcico.⁽³⁸⁾

En la actualidad se utiliza el score de calcio coronario (SCC), dado que es un procedimiento sencillo que no requiere contraste, con una radiación equivalente a una mamografía y se limita a una rápida adquisición de imágenes que permiten cuantificar el calcio coronario por el método Agaston. La cuantificación se realiza en unidades Agaston y el aumento de dichas unidades correlaciona con eventos y muerte CV.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

En los pacientes con IRC la utilidad es controversial dado que se produce calcificación en dos territorios con diferentes mecanismos fisiopatológicos de calcificación; capa íntima y media, no siendo posible individualizarlos por los métodos actuales. De hecho en un estudio prospectivo con 104 pacientes en hemodiálisis, la mortalidad fue mayor en los pacientes con SCC por encima de la media, pero cuando se ajustó por otros factores de riesgo CV conocidos, el aumento de mortalidad asociada a un SCC mayor no fue estadísticamente significativo.⁽⁴¹⁾

Podríamos inferir que la limitación del SCC en esta población, se debería a que la calcificación de la media podría relacionarse más con trastornos de la distensibilidad y no con la vulnerabilidad de la íntima y los métodos de medición de la rigidez arterial serían más útiles en este escenario, ya que el mayor contenido de calcio de la pared vascular en las lesiones se produce en etapas avanzadas y

tardías, prácticamente con los proceso cicatrizales, mucho después que se produce la disfunción vascular y la rigidez.

MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL

La medición de la rigidez arterial puede realizarse utilizando numerosas técnicas. La **Tabla 2** muestra un resumen de todas las posibilidades.

Tabla 2. Mediciones de la rigidez arterial

1. Según la localización

- Local. Ejemplo: carótida o femoral
- Regional. Ejemplo: VOP carótido-femoral

2. Según la metodología

- Doppler
- Tonometría
- Oscilometría

3. Según los parámetros

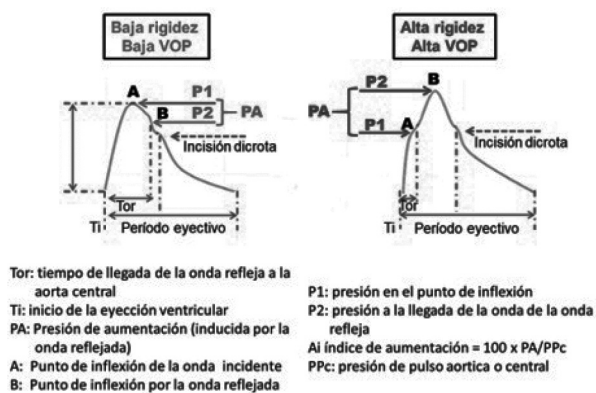
- VOP
- Presión aórtica central (PAC) y presión de pulso central (PPc)
- Ondas de aumentación

La rigidez puede medirse local o regionalmente. Por ejemplo, hay técnicas que miden localmente la rigidez o distensibilidad carotídea, humeral, radial o femoral, mientras otra manera de hacerlo es medir la rigidez en regiones, por ejemplo, carótido-femoral, carótido-radial, cardio-tobillo.

Otras técnicas pueden utilizar la presión aórtica central y comparar la misma con la presión braquial. Como referimos previamente, en condiciones normales, la PA en la aorta es más baja que en las arterias periféricas, a esta diferencia se conoce como “amplificación” y es mayor cuanto más joven y sano vascularmente es el sujeto. Este fenómeno va disminuyendo con la edad y con la presencia de factores de riesgo o enfermedad CV. Estas técnicas, en algunos casos, pueden reconocer la onda de presión de pulso central (PPc) y determinar la onda incidente generada por la eyección ventricular y una onda de reflexión, proveniente del rebote de las ondas

en las bifurcaciones arteriales periféricas. Esta onda secundaria que viaja en dirección contraria, según la velocidad a la que viajan las ondas por la pared arterial, puede llegar después del cierre aórtico (incisura o muesca dicrótica), lo que es normal y permite así perfundir adecuadamente las coronarias en diástole. Por el contrario, cuando la onda viaja muy rápido por la rigidez llega en forma anticipada durante el final de la sístole genera lo que se conoce como “onda de aumentación”. Cuanto mayor es esta onda, mayor será la presión diferencial o presión de pulso central o aórtica (PPc) y al llegar al fin de sístole producirá una sobrecarga sumamente nociva para el ventrículo, que favorece el desarrollo de HVI y, por la inadecuada perfusión, disfunción ventricular.⁽⁴²⁾ La **Figura 2** muestra gráficamente el impacto que la rigidez vascular tiene sobre el perfil de la onda de presión y las posibles mediciones no invasivas a nivel aórtico.

Figura 2. Expresión del grado de rigidez vascular sobre las ondas y mediciones



Velocidad de la onda del pulso

La velocidad de onda del pulso (VOP) puede medirse en diferentes regiones y la que ha sido validada por consenso es la carótido-femoral. Sin embargo, puede medirse carótido-radial e incluso cardio-tobillo. Por lo regular la técnica es tonométrica, con tonómetros o sensores de aplanamiento, de contacto o piezoeléctricos. La VOP carótido-femoral también puede medirse utilizando las ondas Doppler del ecógrafo en

carótida y femoral para determinar el tiempo de tránsito entre ambos puntos y la distancia entre los mismos para calcular la VOP.⁽⁴³⁾

Las fuentes de error más frecuentes son la medición de la distancia entre los puntos para establecer la VOP, el tipo de señal y la calidad de la misma. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la VOP no será la misma si la medición es carótido-femoral, carótido-radial o es el índice cardio-tobillo, puesto que los diferentes territorios arteriales involucrados, la sección de las arterias y el componente muscular hacen variar mucho el resultado. Todos estos detalles han sido contemplados en un consenso y en artículos de revisión.⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾

El índice cardio-tobillo muy utilizado en países de oriente como Japón, China y Australia es un buen ejemplo, ya que desde la aorta involucra prácticamente hasta el tobillo todos los diferentes ordenes de arterias de mediano y pequeño calibre, y mientras un mismo sujeto puede tener 9 metros por segundo de velocidad carótido-femoral, puede tener 11 de carótido-radial y 18 de cardio-tobillo.

Cuando hablamos de evaluar el remodelado vascular y rigidez arterial, el “patrón oro” para su medición es la determinación de la VOP. Esta medida se basa en la simple relación, distancia/tiempo, donde a mayor rigidez arterial, más rápido es el viaje de la onda del pulso a través de la pared arterial de las arterias elásticas. Una elevada VOP expresa alta rigidez arterial, los valores de corte para este parámetro se han establecido en función de la edad, el sexo y los niveles de PA con los que fue realizada la medición.⁽⁴⁶⁾ La Sociedad Europea de HTA (ESH) consideró, en términos generales, que valores mayores a 10 m/seg están vinculados a mayor morbimortalidad CV, constituyendo un factor de riesgo CV y renal en sí mismo.⁽⁴⁷⁾

Existe sobrada evidencia de la vinculación del aumento de la VOP con eventos y muerte cardiovascular,⁽⁴⁸⁾ quedando evidenciado en grandes estudios y metaanálisis que la VOP se relaciona estrechamente con el riesgo de complicaciones CVs, y en particular con las complicaciones renales.^(3,49) Uno de los metaanálisis muestra que el aumento de la VOP de 1m/s por

sobre el correspondiente a edad y sexo, aumenta un 14%, los eventos CV, y un 15% la mortalidad CV y global respectivamente.

Los investigadores del estudio CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study) realizado en pacientes con ERC, condujeron un estudio prospectivo evaluando si la medición de la VOP carótido-femoral predecía el desarrollo de ERC avanzada, la disminución del índice de filtrado glomerular y la muerte de cualquier causa. El hallazgo principal fue que la VOP resultó un potente predictor de pérdida de la función renal y muerte, mostrando valores más elevados en pacientes con ERC que en la población general, pudiendo de esta manera identificar aquellos pacientes con alteración de la función renal y alto riesgo de muerte. Por lo que la rigidez arterial resultó un buen predictor de la velocidad de pérdida de la función renal y de muerte en este grupo de pacientes.⁽⁵⁰⁾

Los pacientes con IRC en sus diferentes etapas e incluso los pacientes trasplantados tienen, como ya hemos visto, diferentes mecanismos para

aumentar la rigidez arterial y por ende la VOP. Dicho aumento se asocia consistentemente con eventos y muerte CV, así como progresión de la IRC.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

Estos cambios son responsables de la alta prevalencia de HTA en la ERC, la preponderancia de la HTA sistólica aislada sobre la sistodiastólica. Como consecuencia de la penetración excesiva de energía pulsátil en la microvasculatura, como mencionamos previamente, se genera daño en los tejidos de órganos de baja resistencia vascular y con alta perfusión por gramos de tejido, como son el riñón y el cerebro.⁽⁴⁵⁾ Por esto, la evaluación de la rigidez arterial y su principal consecuencia, la pulsatilidad, se han convertido en mediciones necesarias y, considerarlas, un fin terapéutico para intentar disminuir la alta morbimortalidad CV. Las estrategias terapéuticas tendientes a disminuir la VOP parecen asociarse a la disminución de eventos duros,⁽⁵⁴⁾ por lo menos en pacientes con ERC avanzada. Este aspecto será analizado en extenso en la tercera parte de estas revisiones.

Tabla 3. Estudios sobre rigidez arterial en pacientes renales y predicción de eventos cardiovasculares

Autor, año de publicación (n° de referencia)	Población	Tiempo de seguimiento	Predicción de eventos CV y mortalidad
Blacher <i>et al.</i> , 1999 (53)	n=241	6 años	SI
Pannier <i>et al.</i> , 2005 (55)	n=305	5.8 años	SI
Shoji <i>et al.</i> , 2001 (56)	n=265	5.3 años	SI
Zoungas <i>et al.</i> , 2007 (57)	n=207	3.6 años	SI

Presión aórtica central y presión de pulso central

La presión aórtica central (PAC) y la presión de pulso aórtica (PPc) muestran una consistente asociación entre ERC, remodelado vascular, rigidez arterial y la ERC, dado que representan la verdadera PA a la que están sometidos los órganos centrales. Estos parámetros eran de difícil medición mediante la introducción de catéteres intra arteriales, siendo una de las causas por la cual, en la práctica habitual, utilizáramos a la presión braquial como referencia. Sin embargo,

hoy la tecnología ha vuelto accesible su valoración de manera mucho más simple y económica lo que ha posibilitado su uso clínico.

La PAC y las ondas de presión aórticas pueden medirse utilizando equipos “tonométricos” u “oscilométricos”. Los valores de referencia al igual que las ventajas y limitaciones de los equipos han sido extensamente analizados.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Los equipos tonométricos utilizan una arteria periférica, generalmente la carótida, la arteria humeral o la radial y la onda obtenida calibrada con la presión braquial, mediante una “función general de

transferencia” (obtenida en general en laboratorios de hemodinamia), pueden calcular la presión aortica central y estimar la onda de aumentación. Estos equipos en general tienen varias fuentes de error, como la dependencia del operador para obtener una buena onda de origen y que el valor de PAC deriva de la presión braquial que ya de por si tiene errores. Estos equipos además son por lo general más costosos que los oscilométricos.⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾

Los equipos oscilométricos, como su nombre lo indica utilizan la medición de la PA braquial, y a partir de la misma mediante diferentes tipos de ecuaciones, por lo general también validadas en laboratorios de hemodinamia, calculan la PAC y las ondas de aumentación. Son bastante más simples de operar, permiten hacer monitoreo de la PAC y parámetros centrales ambulatorios las 24 horas, y la mayoría de los equipos, pueden estimar además la VOP. Las fuentes de error son fundamentalmente la calibración, ya que idealmente deben ser calibrados por la presión arterial media, pero nuevamente el valor de presión de base es la presión braquial. Otro factor de error tanto para la medición de la presión son los algoritmos de cálculo tanto para la PAC como para la VOP.⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾

La PAC es directamente proporcional al volumen de descarga sistólica e inversamente proporcional a la complacencia arterial (CA). En el caso del envejecimiento y/o del envejecimiento vascular acelerado que ocurre en la ERC, como referimos previamente, la disminución de la CA es el mayor determinante del aumento de la PAC. Además, el aumento de la velocidad de la onda incidente, y por ende una prematura reflexión de la misma, aumenta la PAC ofreciendo una mayor resistencia a la descarga sistólica que junto a una más rápida llegada de la reflexión de la onda del pulso, por aumento de la VOP, serán los principales determinantes del incremento de la PAC en la IRC. También se debe considerar el aporte que brinda el aumento del volumen sistólico, por la sobrecarga de volumen que presentan la mayoría de estos pacientes, frente a arterias menos complacientes.

Varios estudios han demostrado que la

elevada PAC está asociada independientemente con la presencia de albuminuria y el nivel de creatinina sérica en pacientes con HTA, sustentado la hipótesis del daño renal por HTA y el incremento de la PP impulsada por la escuela francesa del Dr. Safar desde el año 2002, sugiriendo además que la hemodinamia central está muy involucrada en la fisiopatología del daño de órganos blanco de la HTA, entre ellos el de los riñones,⁽⁶¹⁾ proponiendo que un tratamiento guiado en los parámetros hemodinámicos puede contribuir a un mejor pronóstico CV y renal de estos pacientes,⁽⁶²⁾ También se sugirió que la PAC muestra mayor relación que la PA braquial con la rigidez arterial.⁽⁶³⁾

Otro dato para destacar es la existencia actual de dispositivos que registran la PAC de 24 horas, solo faltan los estudios comparativos con el MAPA (monitoreo ambulatorio de PA) de presión braquial en términos de predicción de riesgo.

Finalmente, existen evidencias de que ciertas drogas antihipertensivas, particularmente los betabloqueantes, ejercen menores efectos sobre la PAC que sobre la PA braquial. La implicancia que esto pueda tener en las decisiones terapéuticas está en dudas y será un tema para revisar en el próximo artículo. Como resultado de estos conceptos progresivamente con la aparición de nuevos resultados cada vez hay mayor convicción entre los médicos de basar las decisiones de tratamiento sobre la PAC más que en la PA braquial, con importantes implicancias futuras en el diagnóstico y manejo de la HTA. Los investigadores del estudio CRIC también analizaron si la PAC tenía alguna ventaja sobre la PA braquial como predictor de eventos CV duros. En el análisis se observó que ambas mediciones están asociadas con puntos finales CV (compuesto de IM, ACV, ICC, enfermedad arterial periférica y también con mortalidad por todas las causas), sin embargo la PAC no mejoró la predicción de riesgo comparada con la PA braquial.⁽⁶⁴⁾

La determinación de las presiones centrales es cada vez más conocida y accesible pero, quizás lo más importante es saber si su determinación tiene relevancia clínica en población general y en

particular, para los nefrólogos en sus pacientes con ERC.

Diferentes estudios en población general muestran que las mediciones de PAC son mejores predictores de eventos CV que las mediciones braquiales⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾ e incluso algunos autores plantean que los individuos con PPc mayor a 50 mmHg están sometidos a mayor riesgo de eventos CV.⁽⁶⁵⁾ También, existe evidencia, que la PAC es un potente predictor de ECV en los pacientes con IRC.⁽⁶⁷⁾

Como conclusión, podemos decir que la lesión vascular sistémica forma parte de manera inicial o también puede ser consecuencia de la ERC y siempre constituye un factor determinante en el pronóstico evolutivo de la enfermedad renal y más importante aún en los principales eventos que determinan la expectativa y calidad de vida de los pacientes renales. Es necesario y posible evaluar la rigidez arterial, estimándola a partir de datos clínicos y confirmándola mediante diferentes técnicas accesibles, con complejidad y confiabilidad variable. El equipamiento que se requiere está disponible y a costos razonables, y están cubiertos por los sistemas de salud. Existen tablas de referencia que deben tenerse en cuenta para evaluar los resultados, ya que no hay valores de corte fijos, sino que estos pueden variar con la edad, el sexo y el nivel de PA al momento de la medición. El valor obtenido debe informarse junto con los datos del equipo con el que se realizó la medición y los valores de referencia para el mismo.

Cuando se evalúa un paciente con ERC o en riesgo de desarrollarla, la medición de la rigidez arterial debe ser uno de los parámetros principales en dicha evaluación y uno de los objetivos a considerar al diseñar estrategias preventivas, mientras que, si el paciente ya tiene falla renal, aun en los estadios avanzados, incluso en diálisis o postrasplante, la rigidez arterial es un marcador pronóstico importante e incluso, se considera que podría ser un objetivo terapéutico.⁽⁴⁵⁾

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que

presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mitchell GF. Increased aortic stiffness: an unfavorable cardiorenal connection. *Hypertension*. 2004;43(2):151-3.
- 2) Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004;43(2):163-8.
- 3) Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, *et al*. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
- 4) Ohno Y, Kanno Y, Takenaka T. Central blood pressure and chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2016;5(1):90-100.
- 5) Townsend RR. Arterial stiffness in CKD: a review. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):240-7.
- 6) Harris TB, Launer LJ, Eiriksdottir G, Kjartansson O, Jonsson PV, Sigurdsson G, *et al*. Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study: multidisciplinary applied phenomics. *Am J Epidemiol*. 2007;165(9):1076-87.
- 7) Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, *et al*. Arterial stiffness and decline in kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2190-7.
- 8) Huang N, Foster MC, Mitchell GF, Andresdottir MB, Eiriksdottir G, Gudmundsdottir H, *et al*. Aortic stiffness and change in glomerular filtration rate and albuminuria in older people. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):677-84.
- 9) Woodard T, Sigurdsson S, Gotal JD, Torjesen AA, Inker LA, Aspelund T, *et al*. Mediation analysis of aortic stiffness and renal microvascular function. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(5):1181-7.
- 10) Prunotto M, Gabbiani G, Pomposiello S, Ghiggeri G, Moll S. The kidney as a target organ in pharmaceutical research. *Drug Discov Today*. 2011;16(5-6):244-59.
- 11) Vivian E, Mannebach C. Therapeutic approaches to slowing the progression of diabetic nephropathy - is less best? *Drugs Context*. 2013;2013:212249.
- 12) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100(4):354-60.

- 13) Franklin SS. Pulse pressure as a risk factor. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(7-8):645-52.
- 14) Selvaraj S, Steg PG, Elbez Y, Sorbets E, Feldman LJ, Eagle KA, *et al.* Pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with atherothrombosis: from the REACH Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):392-403.
- 15) Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, de Francisco AL, de Castro SS, Castañeda O, Arias M. Role of pulse pressure on cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S246-9.
- 16) Arulkmaran N, Diwakar R, Tahir Z, Mohamed M, Kaski JC, Banerjee D. Pulse pressure and progression on chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2010;23(2):189-93.
- 17) O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2004;109(3):320-3.
- 18) Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD. Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):629-36.
- 19) Mostaza JM, Suarez C, Manzano L, Cairols M, García-Iglesias F, Sanchez-Alvarez J, *et al.* Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S201-5.
- 20) Cheung A, Sarnak M, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;58(1):353-62.
- 21) Chen FA, Yang CY, Yang WC, Chen JY, Ng YY, Li SY, *et al.* Ankle-brachial index is a powerful predictor of renal outcome and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:238494.
- 22) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
- 23) Charakida M, Masi S, Lüscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2854-61.
- 24) Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, Ortiz A, Massy Z, Lindholm B, *et al.*; for EUROpean RENal and CARDiovascular Medicine working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney Int Suppl*. 2011;1(1):6-9.
- 25) Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, Eyileten T, *et al.* Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):959-65.
- 26) Touboul PJ, Vicaute E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, *et al.* Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):363-9.
- 27) Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, *et al.* Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7.
- 28) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
- 29) Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, *et al.* Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2002;61(6):2187-92.
- 30) Park TH. Evaluation of Carotid Plaque Using Ultrasound Imaging. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24(2):91-5.
- 31) Palanca A, Castelblanco E, Perpiñán H, Betriu À, Soldevila B, Valdivielso JM, *et al.* Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Atherosclerosis*. 2018;276:50-57.
- 32) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance

- hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290(13):697-701.
- 33) Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(6):1605-12.
- 34) Palanca A, Castelblanco E, Betriu A, Perpiñán H, Soldevila B, Valdivielso JM, et al. Subclinical atherosclerosis burden predicts cardiovascular events in individuals with diabetes and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:93.
- 35) Calogero E, Fabiani I, Pugliese NR, Santini V, Ghiadoni L, Di Stefano R, et al. Three-dimensional echographic evaluation of carotid artery disease. *J Cardiovasc Echogr.* 2018;28(4):218-27.
- 36) Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalizations. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
- 37) Bos D, Leening M, Kavousi M, Hofman A, Franco OH, van der Lugt A, et al. Comparison of atherosclerotic calcification in major vessels beds on the risk of all-cause and cause-specific mortality: The Rotterdam study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(12):e003843.
- 38) Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):948-55.
- 39) Blaha MJ, Budoff MJ, Tota-Maharaj R, Dardari ZA, Wong ND, Kronmal RA, et al. Improving the CAC Score by Addition of Regional Measures of Calcium Distribution: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):1407-1416.
- 40) Ferencik M, Pencina KM, Liu T, Ghemigian K, Baltrusaitis K, Massaro JM, et al. Coronary Artery Calcium Distribution Is an Independent Predictor of Incident Major Coronary Heart Disease Events: Results From the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10):e006592.
- 41) Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACs) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2004;8(1):54-8.
- 42) Nichols WW, O'Rourke MF, McDonald DA. *Blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles.* 6th ed. London: Hodder Arnold, 2011. 755 p.
- 43) Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8.
- 44) Zócalo Y, Bia D. Presión aórtica central y parámetros clínicos derivados de la onda del pulso: evaluación no invasiva en la práctica clínica. *Rev Urug Cardiol.* 2014;29:215-30.
- 45) Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1237-63.
- 46) Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338-50.
- 47) Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
- 48) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.
- 49) Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636-646.
- 50) Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, et al. Association of pulse wave velocity with chronic kidney disease progression and mortality: findings from the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension.* 2018;71(6):1101-7.
- 51) Jablonski KL, Decker E, Perrenoud L, Kendrick J, Chonchol M, Seals DR, et al. Assessment of vascular function in patients with chronic kidney disease. *J Vis Exp.* 2014;(88):51478.
- 52) Lioufas N, Hawley CM, Cameron JD, Toussaint ND. Chronic kidney disease and pulse wave velocity: a narrative review. *Int J Hypertens.* 2019;2019:9189362.
- 53) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ,

- Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
- 54) Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92.
- 55) Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;45(4):592-6.
- 56) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, *et al*. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2117-24.
- 57) Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, *et al*. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(4):622-30.
- 58) McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1719-25.
- 59) Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, *et al*. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J*. 2017;38(37):2805-12.
- 60) Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3122-33.
- 61) Hashimoto J. Central hemodynamics and target organ damage in hypertension. *Toboku J Exp Med*. 2014;233(1):1-8.
- 62) Williams B, Lacy PS, Thurston H, Thom S, Hughes A, Cruickshank K, *et al*. Response to Letters regarding article, "Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study". *Circulation*. 2006;114(15):e540-1.
- 63) Ryuzaki M, Morimoto S, Niiyama M, Seki Y, Yoshida N, Oshima Y, *et al*. The relationships between the differences in the central blood pressure and brachial blood pressure and other factors in patients with essential hypertension. *Intern Med*. 2017;56(6):587-96.
- 64) Rahman M, Hsu JY, Desai N, Hsu CY, Anderson AH, Appel LJ, *et al*. Central blood pressure and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(4):585-95.
- 65) Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, *et al*. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50(1):197-203.
- 66) Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, *et al*. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2432-9.
- 67) Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, *et al*. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39(3):735-8.

Recibido: 29 de enero de 2020

Aceptación final: 7 de febrero de 2019

Dr. Felipe Inserra

Grupo de Trabajo Hipertensión Arterial y Daño Vascular, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina

e-mail: felipe.inserra@gmail.com