

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Eficacia de las técnicas de vigilancia de segunda generación
para prevenir la trombosis y aumentar la supervivencia
asistida de fístulas arteriovenosas autólogas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Inés Aragoncillo Sauco

DIRECTORES

Manuel Praga Terente
Juan Manuel López Gómez
Almudena Vega Martínez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**EFICACIA DE LAS TÉCNICAS DE VIGILANCIA DE
SEGUNDA GENERACIÓN PARA PREVENIR LA
TROMBOSIS Y AUMENTAR LA SUPERVIVENCIA
ASISTIDA DE FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS
AUTÓLOGAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

INES ARAGONCILLO SAUCO

DIRECTOR

**MANUEL PRAGA TERENCE
JUAN MANUEL LÓPEZ GÓMEZ
ALMUDENA VEGA MARTINEZ**

AGRADECIMIENTOS

Comienzo por dar las gracias a mis mentores Juan Manuel López y Almudena Vega, sin sus sabios consejos, su optimismo y su constante apoyo habría sido incapaz de finalizar este proyecto.

Mi agradecimiento a Manuel Praga, dispuesto en todo momento a ayudarme y aconsejarme en todo lo necesario.

Gracias a José Ibeas por haberme formado como ecografista de acceso vascular, su gran conocimiento y su entusiasmo me hicieron recuperar la ilusión necesaria para entrar en el campo de la investigación clínica.

Gracias a Silvia Caldés, Yésika Amézquita y Soraya Abad por su incansable trabajo como colaboradoras protagonistas durante el proyecto. Gracias a ellas todas las ecografías realizadas contaron con una verificación doble, y aprendimos muchísimas cosas trabajando juntas.

Gracias a Maite Villaverde, Ana Blanco y Caridad Ruiz por su ayuda y por recibirme siempre con una sonrisa en Dialcentro.

Gracias a Belén Martín, Asunción Ruiz y Jara Ampuero por su cariño y su enorme ayuda para poder llevar a cabo el proyecto en Los Enebros.

Gracias a Cristina Moratilla y a Jorge Valencia por ser un apoyo imprescindible en la Clínica Fuensanta.

Gracias a Antonio Cirugeda, Vicente Barrio y Fernando de Álvaro por sus consejos, su colaboración en la elaboración del protocolo y su apoyo en todas las decisiones profesionales tomadas a lo largo de estos años.

Gracias a Marian Goicoechea, Nicolás Macías, Borja Quiroga y David Arroyo por su apoyo y su ayuda en la elaboración de los artículos y presentaciones derivadas de este ensayo clínico.

Gracias a Ramón Roca, Pilar Caro, Néstor Fontseré y José Luis Merino, por sus consejos y su apoyo con los artículos y con las presentaciones de los resultados en los diferentes foros científicos.

Gracias a Cristina Fernández por prestarme su cerebro mágico, instruirme y ayudarme con el análisis estadístico, abriéndome las puertas de su casa.

La mayoría de las personas que he mencionado se han convertido en buenos amigos a lo largo de estos años. Millones de gracias.

Fuera del ámbito profesional quiero dar las gracias a Jorge y a Begoña Crooke por ser mi familia, por no dejarme nunca perder el ánimo y por tragarse infinitas veces mis charlas en inglés.

Y por supuesto gracias a mis padres que siempre me han ayudado y apoyado en todo. Lo que se dice una suerte de padres. Les quiero muchísimo y les dedico esta tesis.

Reservo un último párrafo para dedicárselo a aquella maleta verde y al coche de mi madre, el equipo básico que me permitió transportar infinitas veces el Ecógrafo y el Transonic de un centro a otro. Aunque no aparezcan en el apartado de Material y Métodos, fueron imprescindibles para la realización de esta Tesis.

INDICE

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	5
1.1 Prevalencia e incidencia de la Enfermedad renal crónica.....	5
1.2 Tratamiento renal sustitutivo.....	5
1.3 Acceso vascular de los pacientes en hemodiálisis. Tipos de acceso vascular. Ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos	7
1.4 Complicaciones del acceso vascular.	11
1.5 Monitorización y vigilancia de la fístula arteriovenosa.	12
1.6 Eficacia de la medida periódica del flujo de acceso. Evidencia en la literatura previa al desarrollo del ensayo clínico de la presente tesis.	20
1.7 Gold estándar de medida del flujo de acceso. Estudios comparativos entre Ecografía Doppler y métodos dilucionales.	30
1.8 Aneurismas de las fístulas arteriovenosas. Relación con el flujo de acceso.	31
1.9 Justificación para el desarrollo del ensayo clínico de la presente tesis.	33
2. <u>HIPÓTESIS</u>	35
3. <u>OBJETIVOS</u>	36
4. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	37
4.1 Tipo de estudio	37
4.2 Centros participantes	37
4.3 Cálculo del tamaño muestral	37
4.4 Selección de pacientes y reclutamiento	38
4.5 Comités éticos. Estándares de buena práctica clínica y seguro de responsabilidad civil.	39
4.6 Diseño del estudio	40
4.7 Recogida de datos y archivo de la documentación	46
4.8 Análisis estadístico de los datos	47
4.9 Financiación del estudio	48
4.10 Impacto bibliométrico	49

5. <u>RESULTADOS</u>	50
5.1 Reclutamiento y aleatorización	50
5.2 Alarmas	52
5.3 Otros hallazgos ecográficos	53
5.4 Supervivencia primaria no asistida y procedimientos	53
5.5 Supervivencia primaria asistida y supervivencia secundaria	55
5.6 Costes	57
5.7 Estudio comparativo entre ambos métodos de medida del Q _A	60
5.8 Medida de los aneurismas mediante Ecografía Doppler	66
6. <u>DISCUSIÓN</u>	69
6.1 Análisis de los resultados	69
6.2 Tamaño muestral y tiempo de seguimiento	70
6.3 Combinación de medida de Q _A con Transonic® y Ecografía Doppler.....	71
6.4 Combinación de criterios anatómicos y hemodinámicos para intervenir una estenosis. Punto de corte de Q _A	72
6.5 Periodicidad de la medida del Q _A	74
6.6 Costes. Hospitalizaciones y procedimientos.	76
6.7 Análisis de los ensayos clínicos y metanálisis previos.	78
6.8 ¿Cuál es la mejor medida del flujo de acceso?	80
6.9 Aneurismas.....	82
6.10 Impacto de los resultados del ensayo clínico en las guías de acceso vascular y aplicabilidad...	84
6.11 Fortalezas y debilidades del ensayo clínico.....	85
7. <u>CONCLUSIONES</u>	87
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	88
9. <u>ANEXOS</u>	99
9.1 Anexo 1. Consentimiento Informado	99
9.2 Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos.	104
9.3 Anexo 3. Artículos publicados.....	107
10. <u>RESUMEN EN ESPAÑOL Y EN INGLÉS</u>	121

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) supone un importante problema sanitario. Su incidencia y prevalencia han ido en aumento a lo largo de las últimas décadas, fundamentalmente en relación al aumento de la esperanza de vida, la mejoría de las técnicas de diagnóstico y también, debido al aumento paralelo de factores de riesgo como la obesidad y la diabetes mellitus (1,2).

Actualmente hay en torno a 4 millones de personas con ERC en España. De ellas, más de 50.900 están en tratamiento renal sustitutivo, aproximadamente la mitad en programa de diálisis y el resto son portadores de trasplante renal funcionante (3).

Se estima que el tratamiento renal sustitutivo consume entre el 2,5% y el 3% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud y más del 4% de atención especializada, y estos costes aumentan cada año ya que se estima que 6000 pacientes/año inician terapia renal sustitutiva y la prevalencia aumenta en torno al 3% cada año (3).

El coste medio anual por paciente tratado con HD supera los 45.000 € y en diálisis peritoneal (DP), está por encima de los 32.000 € (4).

1.2 TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

Existen tres tipos de tratamiento renal sustitutivo para pacientes con ERC avanzada.

El Trasplante Renal de donante vivo o cadáver es el mejor tratamiento para sustituir la función renal ya que se asocia a mayor supervivencia, mejor calidad de vida y menor coste sanitario. Sin embargo, es poco frecuente que pueda realizarse antes de que el paciente afectado inicie diálisis (5).

Respecto a las técnicas de diálisis podemos ofrecer a nuestros pacientes dos tipos de técnicas, la HD y la DP.

La técnica de HD consiste en extraer la sangre del paciente y ponerla en contacto con un filtro o dializador donde la sangre, cargada de toxinas urémicas, se pone en contacto con un líquido de diálisis rico en calcio y bicarbonato. Por técnica de difusión se produce un intercambio de sustancias depurando la sangre y por técnica de convección se extraen el agua y solutos sobrantes que permiten mantener la volemia del paciente. Esta técnica se realiza habitualmente tres veces por semana con una duración aproximada de 4 horas, siempre individualizada a las características de cada paciente. Una de las claves para conseguir una buena HD es disponer de un buen Acceso Vascular (AV) que permita la adecuada extracción y depuración de la sangre (6,7).

La técnica de DP consiste en utilizar la membrana peritoneal del paciente a modo de membrana de intercambio de solutos, equivalente al dializador de la HD. El paciente introduce el líquido de diálisis en la cavidad abdominal a través de un catéter peritoneal y pasadas unas horas lo extrae, ya rico en toxinas urémicas, productos de desecho y eliminando a la vez el exceso de agua y solutos.

La técnica de DP permite mayor autonomía que la HD al ser una técnica que realiza el propio paciente en el domicilio. Mantiene mejor la diuresis residual del paciente, se asocia a menor coste sanitario y a mejor calidad de vida que la HD, pero requiere de una serie de condiciones higiénico-sanitarias adecuadas y la colaboración activa del paciente y/o cuidadores. La causa más frecuente de contraindicación de la DP es la presencia de cirugías abdominales que hayan dañado el peritoneo (5).

1.3 ACCESO VASCULAR DE LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS. TIPOS DE ACCESO VASCULAR. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE CADA UNO DE ELLOS

Para los pacientes en HD es fundamental disponer de un adecuado AV para realizar la técnica (6,7).

Disponemos de dos tipos principales de AV, la Fístula arteriovenosa (FAV) y el Catéter venoso central (CVC) (6-12).

Las FAV pueden ser de dos tipos, fístulas arteriovenosas nativas o autólogas (FAVn) que se realizan a partir de una vena del paciente o fístulas arteriovenosas protésicas (FAVp) realizadas utilizando material de politetrafluoroetileno (PTFE) (6,-12).

La supervivencia de las fístulas, ya sean autólogas o protésicas se define según la siguiente nomenclatura (13):

- Fallo inmediato de la FAV - Trombosis en las primeras 72 horas tras la intervención.
- Supervivencia primaria - Tiempo que transcurre desde la realización de la FAV hasta la primera intervención quirúrgica o intervencionista sobre la misma.
- Supervivencia asistida - Tiempo que transcurre desde la realización de la FAV hasta el primer episodio de trombosis.
- Supervivencia secundaria - Tiempo que transcurre desde la realización de la FAV hasta que se pierde de forma definitiva el acceso vascular.

FAV autóloga.-

La FAVn es el acceso vascular de elección en todo paciente candidato a HD que presente una arteria y una vena aptas para su ejecución. Consiste en realizar una anastomosis de 3 a 5 mm de calibre entre una arteria y una vena autóloga a nivel de la muñeca o del codo. De esta forma, se genera una mayor llegada de sangre a la vena, que se dilata de forma progresiva hasta conseguir un calibre y flujo suficientes para proporcionar una diálisis adecuada.

Las punciones de diálisis se harán en la vena arterializada. La sangre se extrae en el trayecto distal de la vena (punción arterial) y tras pasar por el filtro de diálisis vuelve al paciente a través de la punción en el trayecto proximal de la vena (punción venosa).

Entre las ventajas de la FAVn frente al resto de accesos vasculares destacan una menor tasa de infecciones y complicaciones con mayor supervivencia asistida y secundaria. Entre sus desventajas presentan mayor tasa de fallo primario y mayor tiempo de maduración (6-8 semanas) (5-15).

Dentro de los tipos de FAVn, la elección preferente es la FAVn radiocefálica, que se realiza a nivel del tercio distal del antebrazo uniendo la arteria radial y la vena cefálica. Los otros dos tipos de fístula autóloga más utilizados son la FAVn Húmero-cefálica y la FAVn Húmero-basílica con anastomosis a nivel de la flexura del codo (6-12).

Fístula protésica.-

El FAVp se realizará en aquellos pacientes con adecuado lecho arterial, pero ausencia de venas autólogas aptas para hacer una fístula autóloga. Consiste en interponer un segmento protésico en antebrazo o brazo que hará la función de vena arterializada. Las punciones se realizarán a lo largo de la prótesis de PTFE.

Entre las ventajas de la FAVp frente al resto de accesos vasculares destacan menor tasa de fallo primario y menor tiempo de maduración (en torno a 4 semanas). Entre sus

desventajas destacan mayor riesgo de infección y menor supervivencia asistida y secundaria (5-15).

Catéter venoso central.-

El CVC es el AV al que recurriremos en caso de que el paciente no sea apto a realizar ningún tipo de fístula o precise HD urgente.

Consiste en un colocar un catéter central yugular tunelizado permanente o un catéter temporal yugular, subclavio o femoral con la punta situada en la aurícula derecha. Todos los CVC para HD presentan dos ramas de conexión, una para la salida de la sangre y otra para su entrada.

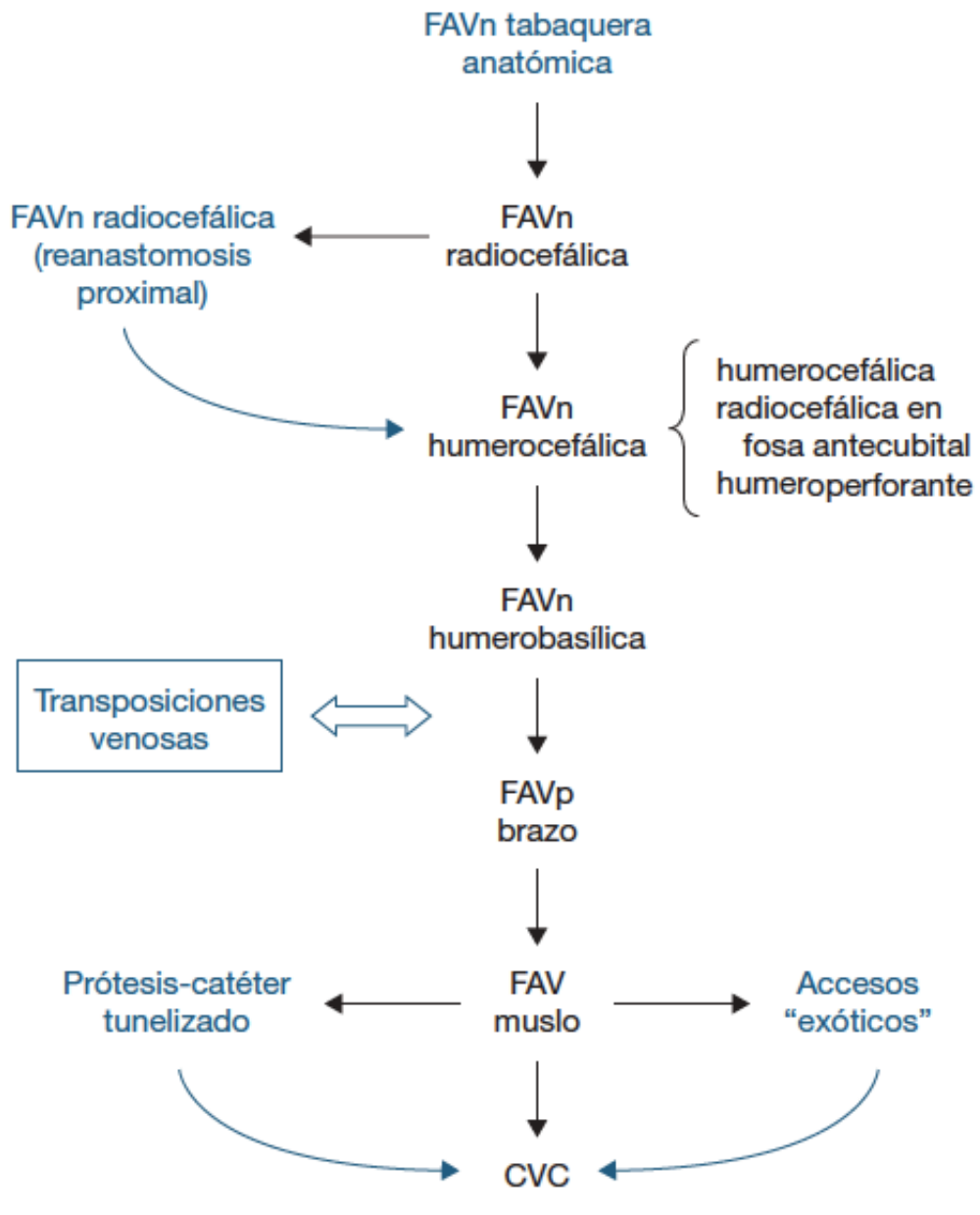
El CVC es el AV que se asocia a peor supervivencia global del paciente, mayores tasas de complicaciones (infección, disfunción, etc.) y menor supervivencia asistida (5-15).

Otros tipos de AV.-

Existen alternativas a los AV clásicos como las prótesis en miembros inferiores y las llamadas “técnicas de recurso” destinadas a aquellos pacientes que han agotado las opciones de AV clásicas. (5-15).

El orden de utilización de cada tipo de AV está recogido en las Guías clínicas multidisciplinares de AV (Figura 1) (8)

FIGURA 1 Orden de realización del AV.



CVC: Catéter venoso central. FAVn: Fístula arteriovenosa nativa o autóloga. FAVp: Fístula arteriovenosa protésica.

Tipos de punciones de las FAV

Existen tres tipos de punciones de las FAV:

Punción en escalera.

Es la más recomendable y la que se asocia a mejor supervivencia de la FAV. Consiste en pinchar cada día en una localización diferente y tiene menor riesgo de dilataciones aneurismáticas que la punción de área. Se debe utilizar siempre que sea posible en FAVn y es la punción obligada en las FAVp (8,12,17).

Punción de área.

Es la más utilizada pero la menos recomendable. Consiste en pinchar las mismas zonas de la FAV en cada sesión de diálisis. Se asocia a peor supervivencia de la FAV ya que aumenta el riesgo de desarrollo de estenosis y dilataciones aneurismáticas (8,12,17).

Punción en ojal (button hole).

Consiste en crear un túnel en la piel a través del cual se canaliza la FAV siempre en la misma localización exacta. Está indicada en FAVn con poco trayecto de punción y en pacientes que realizan auto-punción, habitualmente en el contexto de la HD domiciliaria. Tras la creación del túnel, las punciones se realizan con aguja roma por lo que se asocia a menor dolor en las punciones. Es extremadamente infrecuente ver dilataciones aneurismáticas con este tipo de punción. El mayor riesgo asociado a este tipo de punción es la infección (18,19).

1.4 COMPLICACIONES DEL ACCESO VASCULAR

Las complicaciones derivadas del AV constituyen una de las principales causas de ingreso en los pacientes en HD (20-22). Estas complicaciones suponen una merma en la calidad de vida de nuestros pacientes y se asocian a un elevado gasto sanitario por lo que cualquier intervención que disminuya la incidencia de complicaciones tendrá un gran impacto clínico y económico en la población en HD (20-25).

Entre las complicaciones más frecuentes de las FAV autólogas y protésicas se encuentran los aneurismas y pseudoaneurismas, los hematomas, las infecciones, las estenosis y las trombosis parciales o totales (8-12).

Las complicaciones más frecuentes de los CVC son la disfunción y las infecciones locales o diseminadas asociadas al CVC, que pueden llegar a comprometer la vida del paciente (8-12).

En muchas ocasiones, la necesidad de implantar un CVC surge a raíz de la trombosis no rescatable de una FAV. Las trombosis no rescatables de las FAV se asocian a un elevado coste sanitario y numerosas complicaciones a medio plazo (20-25). La mayoría de las trombosis están precedidas de una estenosis que progresa hasta que la FAV se para por completo (8, 16, 20, 25-27).

Las técnicas de monitorización y vigilancia que nos permiten detectar a tiempo una estenosis y repararla antes de que desemboque en un episodio de trombosis suponen una herramienta fundamental para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes y al mismo tiempo, reducir el gasto sanitario (8, 16,20, 25-27).

1.5 MONITORIZACIÓN Y VIGILANCIA DE LA FISTULA ARTERIOVENOSA

Existen una serie de criterios de alarma que nos pueden informar sobre la disfunción de una FAV. De forma global, se dividen en métodos de monitorización y métodos de vigilancia (8, 9-12, 27).

Métodos de monitorización.-

Los métodos de monitorización de la FAV son aquellos que no precisan de la utilización de ningún dispositivo para su realización. Entre ellos el más importante es la exploración física de la FAV, ya sea realizada por el propio paciente o por el personal de enfermería

entrenado para ello. Incluye la inspección visual de la FAV y de la mano con el brazo en reposo y con el brazo elevado, la palpación del *thrill* y la auscultación del soplo de la FAV a lo largo del trayecto de la vena.

El resto son datos de alarma clásicos entre lo que se incluyen los problemas de punción o el alargamiento del tiempo de coagulación.

Métodos de Vigilancia de la FAV.-

Los métodos de vigilancia de la FAV son aquellos que precisan de la utilización de un dispositivo electrónico para su realización. Pueden ser detectores de presión y biosensores incorporados en la propia máquina de diálisis, o dispositivos externos como la Ecografía Doppler (ED) o métodos de medición de flujo por dilución como Transonic® o Nefroflow®.

A su vez, podemos dividir los parámetros de alarma en *parámetros de alarma de primera generación*, que son todos aquellos que no se basan en la medida del flujo de acceso y *parámetros de alarma de segunda generación*, que son aquellos que se basan en la medida del flujo de acceso (Q_A). El Q_A se define como la cantidad de sangre que llega a la FAV. En FAVn, el Q_A normal se sitúa entre 500 y 1500 ml/min.

Parámetros de alarma de primera generación.

Habitualmente son parámetros de alarma que obtenemos de los datos que nos da el monitor de diálisis a lo largo de la sesión. Entre ellos destacan:

- Aumento de presión venosa dinámica (PV).- Es la presión que ejerce la sangre al regresar al paciente. Cuando aumenta, puede ser debido a la presencia de una estenosis significativa situada en la vena proximal a la punción venosa (Estenosis de *outflow*). El límite habitualmente utilizado como parámetro de alarma es una $PV > 200$ mmHg.

- Descenso de presión arterial (PA).- Es la presión de extracción de la sangre y se mide en valores negativos. Cuando baja de -200 mmHg puede significar que el flujo de sangre que recibe la FAV (Q_A) es menor al flujo con el que intentamos extraer la sangre. Es un parámetro de alarma tardío y suele verse en las estenosis situadas entre la anastomosis y la zona de punción arterial (Estenosis de *Inflow*).
- Descenso del flujo de bomba (Q_b).- Es el flujo de extracción de la sangre. Según el perfil de paciente y el tipo de HD puede variar entre 350 y 500 ml/min. Este parámetro de alarma se basa en un descenso relativo del Q_b , ya que se suele modificar para mantener las presiones arterial y venosa en rango. Es decir, que es un parámetro de alarma que traduce variaciones significativas de PV o PA.
- Descenso de la dosis de diálisis.- La dosis de diálisis se puede estimar a través de biosensores que proporcionan el dato del aclaramiento de urea (k), el aclaramiento de urea en relación al tiempo de diálisis (Kt) o el aclaramiento de urea en relación al tiempo de diálisis y al volumen de distribución del paciente (kt/v). Una estenosis significativa de cualquier localización dará lugar a un descenso relativo de la dosis de diálisis medida por k , kt o kt/v pero también puede aparecer como un parámetro de alarma tardío.
- Aumento de la recirculación.- La Recirculación es la cantidad de sangre dializada que regresa por la línea de retorno o línea venosa pero que vuelve a salir por la línea de extracción o línea arterial disminuyendo la eficacia depurativa de la técnica. Hay un porcentaje de recirculación inevitable que proviene de la recirculación cardiopulmonar (8-10%), y que es producto del paso de la sangre recién dializada a las venas centrales, corazón derecho, circuito pulmonar, corazón izquierdo y que regresa al acceso vascular sin pasar por otros tejidos.

La recirculación puede ser medida de varias formas:

- Recirculación de urea mediante la fórmula: $\text{Recirculación} = 100 \times (\text{Urea periférica} - \text{Urea arterial} / \text{Urea periférica} - \text{Urea venosa})$. Esta técnica requiere la extracción de sangre de la línea arterial, de la línea venosa y de una vena periférica del brazo contralateral a la FAV. Se considera patológica cuando supera el 10%.
- Recirculación medida por biosensores de temperatura. Modificando la temperatura del baño de diálisis los monitores pueden obtener el cálculo de la recirculación a partir de la diferencia de temperatura en la línea arterial y venosa. Se considera patológica cuando supera el 15%.
- Técnicas de cribado dilucionales como el Transonic® que mediante la infusión de suero en la línea arterial calculan la recirculación a partir de la diferencia en la dilución comparativa entre la línea arterial y venosa. A diferencia de los métodos anteriores el valor que muestran ya tiene en cuenta la recirculación cardiopulmonar descontándola por lo que se considera patológico cuando supera el 5%.

La recirculación aumenta cuando las punciones están excesivamente juntas o cuando hay una estenosis. Cuando la estenosis es de outflow puede ser un parámetro de alarma precoz, pero en estenosis de inflow o en aquellas estenosis situadas entre ambas zonas de punción la Recirculación es un parámetro de alarma tardío que aparece cuando el Q_b es menor el Q_A .

- Aumento de la presión intracceso o estática.- Se calcula con la bomba de sangre parada y tiene en cuenta la presión reflejada en el transductor de la máquina de HD y la presión hidrostática creada por la columna de sangre entre la FAV y la cámara venosa. Ha demostrado utilidad en la detección precoz de estenosis de FAVp pero resulta poco útil en FAVn (8).

Parámetros de alarma de segunda generación basados en la medida periódica del Flujo de Acceso.

A lo largo de la última década, el descenso relativo del Q_A ha demostrado ser el parámetro de alarma más precoz para detectar una disfunción del AV, en la mayor parte de los casos relacionada con la presencia de una estenosis (8-12, 16, 20, 26, 27).

La ventaja del Q_A sobre el resto de parámetros de alarma es que el Q_A desciende de forma progresiva independientemente de la localización de la estenosis.

Los métodos de medida del Q_A se dividen en dos grandes bloques. Las técnicas dilucionales de medida de Q_A que se realizan durante la sesión de HD y la Ecografía Doppler.

Determinación del Q_A por métodos dilucionales

El primero en describirse y el más utilizado es el método dilucional por ultrasonidos descrito por Nicolai Krivitski en 1995, que diseñó el dispositivo Transonic® (28). Posteriormente, se fueron describiendo otras variantes de técnicas dilucionales para calcular el Q_A , entre ellas destacan el método por dilución del Hematocrito o Delta-H, el método de Termodilución, la técnica basada en el gradiente de temperatura y el Método de dialisancia iónica. (29-38).

Todas ellas calculan el Q_A mediante la diferencia de recirculación existente antes y después de la dilución de un indicador determinado (hematocrito, temperatura...) con o sin inversión de las líneas sanguíneas (8).

Los métodos dilucionales tienen la ventaja de ser técnicas independientes del observador, fáciles de aprender, realizar e interpretar.

La principal desventaja respecto a la Ecografía Doppler es que estos métodos nos permiten medir exclusivamente el Q_A , mientras que el estudio ecográfico aporta

información adicional anatómica y hemodinámica respecto al problema que presenta la FAV, sea una estenosis u otra complicación (8, 27, 39-41).

Transonic® (8,28)

El dispositivo Transonic® es un monitor externo a la máquina de diálisis y ha sido el método dilucional utilizado en el ensayo clínico (EECC) de la presente tesis. Para calcular el Q_A de forma fiable, esta técnica debe ser realizada durante la primera hora de HD y ambas agujas deben estar puncionadas en la misma vena arterializada. Se coloca un sensor doppler en cada línea de HD y se administra un bolo de suero fisiológico durante 6-8 segundos en la línea arterial, con las líneas de HD en posición normal e invertida. Al invertir las líneas se crea una recirculación artificial con la dilución del indicador y el Q_A se calcula automáticamente a través del software incorporado al monitor externo mediante la siguiente fórmula (8):

$$Q_A = Q_b \times (S_v / S_a - 1) = Q_B \times (1 / R - 1)$$

Q_b es el flujo efectivo de sangre, S_v / S_a es la ratio entre las áreas registradas por los dos sensores Doppler en las líneas venosa y arterial respectivamente, después de la inyección del bolo del indicador, y R es la recirculación existente con las líneas sanguíneas invertidas.

Vigilancia de la FAV mediante Ecografía Doppler

La Ecografía Doppler ha adquirido una gran importancia en el campo del AV a lo largo de la última década hasta situarse como la primera exploración diagnóstica que debe realizarse ante una FAV disfuncionante, ya sea autóloga o protésica (8, 27, 39-41).

También ha demostrado ser esencial en el mapeo prequirúrgico, de cara a decidir la mejor FAV para cada paciente de forma individualizada. La realización de un mapeo ecográfico de rutina antes de la cirugía de realización de FAV se asocia a menor fallo

primario y mejor maduración de la FAV respecto a la exploración física o el mapeo ecográfico en pacientes seleccionados (42,43)

Además de ser fundamental en la evaluación de la FAV disfuncionante y en la exploración del lecho vascular previa a la realización de la FAV, la Ecografía Doppler puede ser una herramienta clave en la vigilancia periódica de la FAV, especialmente en el caso de las FAVn (8, 27, 39-49).

Se trata de un estudio de imagen por ultrasonidos que permite calcular el Q_A midiendo en arteria humeral, mediante la fórmula (8):

$$Q_A = \text{Promedio de la velocidad media (m/s)} \\ \times \text{Area transversal (mm}^2\text{)} \times 60$$

Además de calcular el Q_A , la Ecografía Doppler nos permite valorar anatómica y hemodinámicamente todos los componentes de la FAV: la arteria nutricia, la anastomosis, el trayecto venoso a lo largo de todo el brazo (incluso algunas zonas del sistema venoso central) y en casos de FAVp, el recorrido del segmento protésico y la anastomosis del PTFE con arteria y con vena (8, 27, 39-41).

La Ecografía Doppler tiene una serie de ventajas importantes frente a los métodos dilucionales entre los que destaca la posibilidad de observar la localización de la estenosis y analizar el impacto hemodinámico de la misma. Además, podemos diagnosticar todas aquellas complicaciones que supongan un descenso del Q_A , sin presencia de una estenosis significativa como hematomas compresivos, trombos parciales, pseudoaneurismas, daño en las zonas de punción, etc. (8, 27, 39-41).

La principal desventaja es que se trata de un método observador dependiente y que requiere una importante curva de aprendizaje. Sin embargo, la medida del Q_A mediante Ecografía Doppler en manos experimentadas ha demostrado ser muy ajustada y reproducible (8, 27, 39-41).

Es recomendable realizar la Ecografía Doppler antes de la sesión de HD con una adecuada posición de paciente y explorador. A ser posible en sedestación, con la FAV apoyada sobre una superficie dura y lisa y con el brazo de la FAV formando un ángulo de 45 grados respecto al cuerpo del paciente, con la mano por debajo del corazón. (8,39)

Antes de la utilización de la Ecografía Doppler en las unidades de HD, el diagnóstico de las estenosis era fundamentalmente angiográfico mediante fistulografía.

La fistulografía es un procedimiento de radiología intervencionista que consiste en administrar contraste yodado en el trayecto de la FAV y permite valorar tanto el trayecto puncionable como el territorio venoso central. En caso de objetivar una estenosis anatómicamente significativa se puede tratar en el mismo acto, dilatando la estenosis con un balón de angioplastia y si es necesario colocando un stent en función de la localización y severidad de la estenosis.

Actualmente, sabemos que al dilatar una estenosis el trauma producido por el balón de angioplastia sobre la íntima de la vena puede precipitar el desarrollo de una hiperplasia intimal reactiva que conduzca a la re-estenosis, incluso llegando a precipitar un episodio de trombosis post-angioplastia (8,50-52). A día de hoy, sabemos que será necesario dilatar sólo aquellas estenosis que estén repercutiendo de forma significativa sobre el funcionamiento de la FAV, es decir aquellas con importante compromiso hemodinámico asociado al compromiso anatómico de la estenosis (8,50-53). De hecho, según la localización de la estenosis y el riesgo de recidiva de la hiperplasia intimal post-angioplastia puede ser preferible optar por el tratamiento quirúrgico mediante reanastomosis, especialmente en las estenosis de localización yuxtananastomótica (8, 12, 54).

Durante la realización del presente EECC, se escribieron las Guías Multidisciplinares Españolas de Acceso Vascular (Guías GEMAV) (8) que se publicaron en 2017 y constituyeron un punto de inflexión en la toma de decisiones en cuanto a los criterios para dilatar una estenosis.

Actualmente, se recomienda dilatar una estenosis que cumpla al menos dos criterios principales y un criterio adicional de entre los siguientes:

CRITERIOS PRINCIPALES

Reducción > 50% luz del vaso.

Ratio Velocidad Pico Sistólica en la estenosis (VPS est) / VPS pre-estenótica > 2.

CRITERIOS ADICIONALES

Luz permeable < 2 mm.

Q_A Absoluto: < 500 ml/min (FAVn) o < 600 ml/min (FAVp)

Disminución temporal superior al 25% si Q_A < 1000 ml/min.

1.6 EFICACIA DE LA MEDIDA PERIÓDICA DEL Q_A. EVIDENCIA EN LA LITERATURA PREVIA AL DESARROLLO DEL EECC DE LA PRESENTE TESIS.

Las guías de AV recomiendan la monitorización y vigilancia de la FAV de forma periódica y multidisciplinar, implicando al paciente, personal de enfermería y personal de nefrología. Asimismo, recomiendan realizar la medida periódica del Q_A de la FAVn ya sea mediante métodos dilucionales o mediante Ecografía Doppler, ya que hasta la fecha no hay evidencia de que exista una superioridad de un método dilucional frente al otro ni de los métodos dilucionales frente a la Ecografía Doppler (55-66).

No existe consenso sobre la periodicidad con la que se debe medir el Q_A. La mayor parte de las guías recomiendan su medida rutinaria con una periodicidad entre uno y tres meses, pero admiten que son necesarios más estudios para poder hacer una recomendación clara al respecto (8, 9, 10-12).

La mayoría de los estudios observacionales que han analizado el efecto de la vigilancia periódica basada en la medida del Q_A han encontrado beneficios en términos de trombosis y supervivencia asistida tanto en FAVn como en FAVp (67-73) pero hay pocos EECC publicados que analicen el efecto de la vigilancia basada en la medida periódica

del Q_A , en concreto hay 7 EECC realizados con FAVn (dos de ellos incluyen también FAVp) (74-80) y 8 EECC publicados con FAVp (81-88).

La mayor parte de los EECC realizados con FAVp no han encontrado beneficios en términos de supervivencia asistida o secundaria al medir periódicamente el Q_A , motivo por el cuál las guías no recomiendan medir de forma periódica el Q_A en FAVp.

Ensayos Clínicos publicados que analizan la vigilancia basada en la medida periódica del Q_A , en FAVn.

A continuación, se analiza por orden cronológico, el diseño, los resultados y las conclusiones de los principales EECC que han analizado el efecto de la vigilancia periódica del Q_A en las FAV.

Sands et al 1999 (74).

Fue el primer EECC randomizado publicado que analizó la vigilancia periódica de la FAV mediante Q_A .

- Tamaño muestral: 103 pacientes incluidos, 62 en grupo de Vigilancia Intensiva Mensual y 41 Control.
- Tipo de FAV: 68 FAVn y 35 FAVp.
- Seguimiento: 6,6 meses.
- Diseño: Se dividió a los pacientes en tres grupos, dos de vigilancia intensiva (n=62) y un grupo control (n=41). De los dos grupos de vigilancia intensiva en uno de ellos se midió de forma mensual el Q_A con métodos de dilución ultrasónica (n=27) y en el otro se vigiló la FAV mediante PV estática mensual (n=35). En el Grupo Q_A se indicó Fistulografía cuando el Q_A fue menor de 750 ml/min y en el grupo de PV estática cuando esta subió de 0,5. La ATP se realizó cuando la estenosis fue mayor del 50% de reducción del calibre del vaso.
- Resultados: Durante el periodo de seguimiento los pacientes del grupo control presentaron más episodios de Trombosis que los pacientes del grupo de

Vigilancia Intensiva (9/41 vs 6/62 $p < 0,05$). Dentro del grupo de pacientes de Vigilancia Intensiva presentaron más episodios de trombosis los pacientes seguidos con PV estática respecto a los seguidos con medida periódica del Q_A (4/31 vs 2/25. Tasa de 30,3 vs 5,9 trombosis por 100 pacientes/año de seguimiento $p < 0,01$).

- Conclusión: La vigilancia periódica mensual con medida de Q_A puede reducir el número de trombosis.

Tessitore et al. 2003 (78).

El primer EECC publicado por el grupo de N. Tessitore no tiene en cuenta la vigilancia con medida periódica del Q_A y su hipótesis principal es analizar si merece la pena dilatar de forma preventiva las estenosis asintomáticas de las FAV radiocefálicas.

- Tamaño muestral: Evalúa inicialmente 96 FAVn radiocefálicas de las cuales 62 presentan estenosis asintomática anatómicamente significativa. Estas 62 FAVn se randomizan 32 a ATP vs 32 a Grupo control.
- Tipo de FAV: 62 FAVn radiocefálicas.
- Seguimiento: 13 meses grupo Control y 17 meses grupo ATP.
- Diseño: Se realizó Fistulografía a 96 FAVn radiocefálicas aparentemente normofuncionantes ($Kt/v > 1,2$). Se encontraron 62 con estenosis asintomáticas definidas como reducción del calibre del vaso superior al 50% y se randomizaron a ATP vs Grupo control.
- Resultados: En el Grupo de ATP hubo mejor supervivencia asistida de las FAVn con una tasa de fallo de la FAV, definida como trombosis o necesidad de cirugía, de 0,111 eventos/paciente/año vs 0,363 en el grupo control [Riesgo Relativo (RR) 2,87 Intervalo de Confianza (IC) 1,21-6,80]. Además, se objetivó menor tasa de Hospitalización en el grupo ATP 0,603 vs 1,99 hospitalizaciones/paciente/año en el Grupo Control (RR 1,81 IC 1,09-2,99) y menor riesgo de colocación de CVC con 0,049 CVC/paciente/año vs 0,250 CVC/paciente/año en el Grupo Control (RR 1,81 IC 1,14-2,88).

- Conclusión: La ATP preventiva de FAVn radiocefálicas con estenosis anatómicamente significativa puede mejorar la supervivencia asistida de la FAVn y reducir la comorbilidad asociada al AV.

Tessitore et al 2004 (79)

- Tamaño muestral: Evalúa 118 FAVn con $kt/v > 1,2$ en las que se realiza fistulografía por aparición de parámetros de alarma. De ellas, 79 presentan estenosis $> 50\%$ y se randomizan 36 Grupo Control y 43 ATP.
- Tipo de FAV: 79 FAVn.
- Seguimiento: 60 meses.
- Diseño: Se realiza un programa de Vigilancia intensiva de la FAVn basado en medida de cada 4 meses de Q_A mediante método de dilución ultrasónica, control de Q_b y Recirculación. Se realiza Fistulografía en aquellas FAVn con caída del Q_A por debajo de 750 ml/min o Reducción superior al 25%, o en las FAVn con caída significativa del Q_b (>40 ml/min en dos diálisis consecutivas) o aumento de la recirculación ($>5\%$).
- Resultados: A lo largo del seguimiento se detectaron 118 FAVn con $kt/v > 1,2$ pero con parámetros de alarma (90 de ellas con caída significativa del Q_A , 22 con caída de Q_b y 6 con aumento de recirculación) en las que se realizó fistulografía. De estas 118 se encontraron 79 FAVn con estenosis significativas definidas como reducción del calibre del vaso superior al 50% y se randomizaron a Tratamiento de la estenosis (31 ATP y 12 cirugía) vs Grupo control (n=36).
En el Grupo Control hubo mayor RR de trombosis RR 3,35, IC 1,44-7,78 y en el Grupo de Intervención se objetivó una tendencia a mayor supervivencia secundaria de la FAVn sin alcanzar la significación estadística (p=0,059).
- Conclusión: La vigilancia con medida cada 4 meses del Q_A y la reparación preventiva de FAVn pueden disminuir la tasa de trombosis.

Roca-Tey et al. 2004 (76)

- Tamaño muestral: 159 pacientes incluidos, 65 en grupo de Vigilancia con medida de Q_A cada 4 meses y 94 grupo Control.
- Tipo de FAV: 142 FAVn y 17 FAVp
- Seguimiento: 12 meses.
- Diseño: Se dividió a los pacientes en dos grupos por centro (no randomizado), en uno de los centros de realizo vigilancia clásica (Control n= 94) y en el otro, medidas cada 4 meses de Q_A mediante método dilucional del hematocrito Delta H. En el Grupo Q_A se indicó Fistulografía cuando el Q_A fue menor de 700 ml/min o hubo una caída superior al 20% respecto a la medición previa. La ATP se realizó cuando la estenosis fue mayor del 50% de reducción del calibre del vaso.
- Resultados: Durante el periodo de seguimiento los pacientes del grupo control presentaron más episodios de Trombosis que los pacientes del grupo de medida cada 4 meses del Q_A (17% vs 4%).
- Conclusión: La vigilancia periódica cada 4 meses con medida del Q_A mediante método delta H puede reducir el número de trombosis.

Polkinhorne et al 2006 (75).

- Tamaño muestral: 137 pacientes incluidos, 68 Grupo Q_A y 69 Grupo Control.
- Tipo de FAV: 137 FAVn.
- Seguimiento: 18 meses.
- Diseño: Se randomizó a los pacientes a Grupo Control con vigilancia clásica (n=69) y un Grupo Q_A de vigilancia basada en medida periódica del Q_A mensual mediante método de dilución ultrasónica. Se estableció como criterio para realizar fistulografía un $Q_A < 500$ ml/min o una caída mayor al 20% respecto a la medida previa. La indicación de ATP se basó en la presencia de estenosis $> 50\%$.
- Resultados: Durante el periodo de seguimiento se observó el doble de probabilidad de encontrar una estenosis anatómicamente significativa en el Grupo Q_A respecto al grupo control, aunque sin llegar a alcanzar la significación

estadística (RR 2,27 IC 0,85-5,98) y no hubo diferencias significativas en la tasa de trombosis al comparar ambos grupos.

- Conclusión: Se necesitan estudios más amplios para valorar si la vigilancia con medida mensual de Q_A puede reducir la tasa de trombosis en FAVn.

Scaffaro et al. 2009 (77)

- Tamaño muestral: 111 pacientes incluidos, 53 Grupo Q_A y 58 Grupo Control.
- Tipo de FAV: FAVn.
- Seguimiento: 7,5 meses.
- Diseño: Se randomizó a los pacientes a Grupo Control con vigilancia clásica (n=58) y un Grupo Q_A de vigilancia basada en medida periódica del Q_A trimestral mediante Ecografía Doppler. Se estableció como criterio para realizar fistulografía un $Q_A < 500$ ml/min. La indicación de ATP se basó en la presencia de estenosis $> 50\%$.
- Resultados: Durante el periodo de seguimiento se encontró un porcentaje de trombosis de 17% en el Grupo Q_A vs 24,1% en el Grupo Control (p=0,487), menor riesgo de CVC en el Grupo Q_A 7,5% vs 25,9% en el Grupo Control (p=0,021) y en el *End point* compuesto (CVC + Trombosis) el Grupo Q_A tuvo menor riesgo global de complicaciones relacionadas con el AV 20,8% vs 44,8% en el Grupo Control (p=0,033).
- Conclusión: La vigilancia periódica con medida trimestral de Q_A mediante Ecografía Doppler en FAVn puede reducir las complicaciones asociadas al AV.

Tessitore et al 2014 (80)

- Tamaño muestral: 58 FAVn con estenosis $> 50\%$ subclínica. 28 Grupo ATP y 30 Grupo Control.
- Tipo de FAV: 58 FAVn.
- Seguimiento: 32,2 meses Grupo ATP y 27,9 meses Grupo Control.

- **Diseño:** Se realiza vigilancia con medida periódica de con métodos de dilución ultrasónica cada 4 meses y se realiza fistulografía en caso de encontrar $Q_A < 900$ ml/min acompañado de alteraciones en la exploración física o PV dinámica mayor de 0,5. Se detectan por fistulografía 58 FAVn con estenosis $> 50\%$ pero que mantienen Q_A entre 500 y 900 ml/min y se randomizan a reparación preventiva mediante ATP vs Grupo Control.
- **Resultados:** El grupo de pacientes en los que se realizó una reparación preventiva de la estenosis mediante ATP presentó menor riesgo de trombosis a lo largo del seguimiento respecto al grupo control con un RR de 0,43, IC 0,19-0,95, así como una tendencia al aumento de la supervivencia secundaria que no alcanzó la significación estadística RR 0,41, IC 0,17-1,01. Se realizó un estudio de costo eficacia de complicaciones incluyendo CVC y hospitalización sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes.
- **Conclusión:** La vigilancia con medida cada 4 meses del Q_A y la reparación preventiva de FAVn pueden disminuir la tasa de trombosis y aumentar la supervivencia secundaria en las FAVn.

Metanálisis publicados antes de la publicación de los resultados del presente EECC que analizan el beneficio de la vigilancia basada en la medida periódica del Q_A .

Previo a la publicación de los resultados del EECC de la presente tesis hasta 4 metanálisis han sido publicados evaluando el beneficio de la medida periódica del Q_A en FAVn y FAVp.

A continuación, se analizan los datos más relevantes publicados en cada uno de ellos.

M. Tonelli 2008 (44).

El primer metanálisis publicado por el grupo de M. Tonelli, incluyó 12 EECC con un total de 1164 pacientes.

Entre los 4 EECC randomizados incluidos que analizan FAVn (n= 360) se encuentran los EECC del grupo de Sands, los dos primeros EECC de N. Tessitore y Polkinhorne, pero no se incluye el estudio de Roca et al. por no ser aleatorizado. Encuentra un RR de trombosis de 0,47 en el grupo de vigilancia basada en medida del Q_A (IC 0,28-0,77). Sin embargo, aún sin evidencia de que la vigilancia basada en medida del Q_A pueda aumentar de forma significativa la supervivencia secundaria del acceso RR 0,65 (IC 0,28-1,51).

En los 8 EECC randomizados incluidos que analizan PTFE (n=446) no encuentra beneficios en la monitorización periódica del Q_A, ni en la tasa de trombosis (RR 0,94, IC 0,77-1,16) ni en la supervivencia secundaria del acceso (RR 1,08. IC 0,83-1,40).

Concluye que puede haber beneficios de la monitorización del Q_A en la reducción de la tasa de trombosis de FAV autólogas pero que son necesarios más EECC para poder sacar conclusiones.

E. Casey et al. 2008 (45)

El mismo año se publica de forma paralela otro metanálisis que analiza un total de 9 EECC con n= 1363 pacientes.

No incluye ninguno de los dos EECC publicados por el grupo de N. Tessitore al considerar que el diseño no permite evaluar la eficacia de la medida periódica del Q_A sino la eficacia de la reparación preventiva de la estenosis asintomática y sin embargo si incluye el EECC de Roca et al, a pesar de no ser randomizado.

Además, analiza de forma conjunta los EECC que incluyen FAVn y aquellos realizados con FAVp de tal forma que no encuentra una reducción significativa ni en el riesgo de trombosis RR 0,82 (IC 0,58-1,16) ni en la supervivencia secundaria o global del acceso RR 0,80 (IC 0,51-1,25).

Concluye que la medida periódica del Q_A podría tener beneficios pero que la evidencia en la literatura es muy baja en el momento de la publicación como para poder recomendar su uso rutinario. Recomienda la realización de nuevos EECC.

T. Muchayi 2015 (46)

Incluye 7 EECC que incluyen un total de 727 pacientes. Uno de ellos se subdivide en dos estudios (84) y otro analiza tanto FAVn como FAVp (74). Analiza sólo RR de trombosis, no supervivencia secundaria.

En los 4 EECC que analizan FAVn incluye los EECC de Sands, Polkinhorne, Tessitore 2004 (excluye el primer publicado en 2003 porque no tiene en cuenta el Q_A en el diseño) y Scaffaro que se publicó después de los metanálisis de 2008. Excluye el EECC de Roca et al por no ser randomizado. Incluye un total de 395 pacientes con FAVn y encuentra un RR de trombosis de 0,64 pero sin llegar a ser estadísticamente significativo (IC 0,41-1,01).

En los 5 EECC que analizan FAVp (n=332) el RR de trombosis es de 1.06 (IC 0.77-1.46.)

Concluye que la monitorización periódica del Q_A no ha demostrado claros beneficios y que son necesarios más estudios para poder realizar recomendaciones sobre su uso.

P. Ravani et al 2016 (47)

Constituye el metanálisis más completo publicado hasta el año 2016.

Incluye 14 EECC que incluyen un total de 1390 pacientes. Tres de los ECR se dividen a su vez en dos sub-estudios cada uno en función del método de monitorización (74, 84, 86) y uno incluye tanto FAVn como FAVp protésicas (74). En el campo de las FAVn sólo excluye el EECC de Roca et al por no ser randomizado.

En los 6 EECC incluidos que analizan FAVn (n= 515) encuentran un RR de trombosis de 0,50 en el grupo de monitorización de Q_A (IC 0,35-0,71). Por primera vez en un metanálisis, la monitorización del Q_A se asocia a una mejoría significativa de la supervivencia global del acceso (RR 0,50. IC 0,29-0,86).

En los 11 ECR incluidos que analizan PTFE (n=797) no encuentran beneficios en la monitorización periódica del flujo de acceso, ni en la tasa de trombosis (RR 0,95, IC 0,80-1,12) ni en la supervivencia secundaria del acceso (RR 0,81. IC 0,65-1,02)

Sumando los resultados de FAV y PTFE encuentra un beneficio global en la reducción del riesgo de trombosis (RR 0.79. IC 0.65-0.97).

La monitorización del Q_A se asocia a menor número de hospitalizaciones, RR 0,54 (0,30-0,97) (78, 79, 86) y mayor número de fistulografías (RR 1,64. IC 1,24-2,18) (75,84-88)

Además, se encuentra de forma global un aumento significativo del número de fistulografías realizadas en los pacientes con medida periódica del Q_A (RR 1,64, IC 1,24-2,18) pero menor riesgo de hospitalización relacionada con el AV en estos pacientes (RR 0,54, IC 0,30-0,97). También se objetivó un incremento no significativo del riesgo de infección en los pacientes con medida periódica del Q_A (RR 1,74, IC 0,78-3,91) aunque este hallazgo no se objetivó en FAVn (RR 0,90, IC 0,16-5,18) (80, 87, 88).

Concluye que puede haber beneficios de la monitorización del Q_A en la reducción de la tasa de trombosis de FAV autólogas pero que son necesarios más EECC para poder sacar conclusiones.

1.7 GOLD ESTÁNDAR DE MEDIDA DEL Q_A. ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE ECOGRAFÍA DOPPLER Y MÉTODOS DILUCIONALES.

Existen numerosos métodos de medida del Q_A. Los más utilizados son los métodos de dilución ultrasónica como el Transonic® y la Ecografía Doppler pero en ambos casos se trata de técnicas que precisan de un dispositivo externo a la máquina de HD.

Se han ido desarrollado, algoritmos de medida del Q_A utilizando biosensores incorporados en la máquina de HD como el método de termodilución (BTM), el método basado en la dialisancia iónica o el método de dilución del hematocrito (Delta H) (8). En todos los casos se requiere la inversión de las líneas de HD, aunque recientemente se han ideado dispositivos para que dicha inversión pueda realizarse de forma automática y la medida requiera menor inversión de tiempo (59). La ventaja principal de estas técnicas es que no requieren fungibles adicionales.

A pesar de que se ha sugerido repetidamente que el dispositivo Transonic® puede ser el *gold estándar* de medida del Q_A (56) la realidad es que todas las técnicas tienen sus ventajas e inconvenientes y no hay estudios que hayan demostrado clara superioridad de una técnica frente a al resto, por lo que las guías recomiendan la medición del Q_A indistintamente del método utilizado (8).

Hay varios estudios publicados comparando los diferentes métodos de medida del Q_A (56-66). De forma general encuentran una adecuada correlación entre las distintas técnicas sin superioridad clara de una técnica frente a otra.

1.8 ANEURISMAS DE LAS FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS. RELACIÓN CON EL FLUJO DE ACCESO.

La vena de una FAVn apta para su punción debe medir aproximadamente unos 6 mm, unas tres veces el tamaño de la vena nativa previa a la realización de la FAVn (9,89,90).

Desde el momento de creación de la FAVn, aumenta el flujo de sangre a través de la vena, que es un vaso distensible y es muy frecuente que a lo largo del tiempo, la vena vaya dilatándose hasta formar los llamados aneurismas de la FAVn (8,9,12,91-94).

La definición y la prevalencia de los aneurismas FAV han sido poco estudiadas en la literatura y varía mucho en función de los autores y las fuentes consultadas.

Según la Sociedad de Cirugía Vascul ar un aneurisma de FAVn se define como una dilatación circunscrita de las tres capas de la vena en contraste con un pseudoaneurisma, que representa una dilatación focal de la pared del vaso por tejido neointimal y fibroso (95). Esta es la nomenclatura más utilizada y la que se ha tenido en cuenta en la presente tesis. Sin embargo, no todos los autores coinciden con esta terminología. Así, Vesely (96) propone definir al aneurisma de la FAVn como aquella dilatación que aparece en relación con una estenosis de *outflow* (proximal) y llamar pseudoaneurismas a las dilataciones que aparecen a causa de las punciones de área.

Respecto al calibre mínimo para definir un aneurisma hay una gran discrepancia en la literatura. Las definiciones más utilizadas para clasificar una dilatación de la vena como aneurisma son:

- Incremento del calibre 2 veces respecto al segmento previo de vena. (97)
- Incremento del calibre 3 veces respecto al segmento previo de vena. (98,99,100)
- Calibre mayor a 18 mm (tres veces los 6 mm de la vena adecuada de una FAVn) (91)
- Calibre mayor a un calibre de 20, 30 ó 40 mm. (8,94,99,101)

- Definición subjetiva que describe el aneurisma como dilatación anómala del vaso (8,93).
- Diferentes grados de aneurisma en función de un score basado en la suma de la longitud y el ancho en centímetros (92)

Lógicamente, la prevalencia varía enormemente en función de la definición utilizada y se describe entre el 5 y el 60% de los pacientes portadores de FAVn (8,91,102).

También se ha propuesto clasificar los aneurismas en función de si se asocian o no a estenosis y si presentan o no trombo en su interior (91).

El desarrollo de aneurismas depende de muchos factores, entre los que destacan la etiología de la ERC, el tipo de punciones y el tiempo de evolución de la FAVn. Se ha descrito mayor prevalencia de aneurismas en pacientes con enfermedad poliquística del adulto, pacientes con punción de área, flujos de acceso elevados y FAVn de largo tiempo de evolución. Asimismo, se ha descrito la diabetes como un factor protector para el desarrollo de aneurismas en probable relación con la rigidez vascular que caracteriza a estos pacientes (8,91).

El mayor riesgo asociado a los aneurismas es el sangrado y su tratamiento es habitualmente quirúrgico (8,12,91,98-103). La intervención sobre un aneurisma se puede hacer en función de tres indicaciones: alto riesgo de sangrado, malestar del paciente o elevado Q_A (91).

Aunque hay datos publicados sobre la prevalencia y los factores de riesgo de desarrollo de aneurismas, no hay estudios en la literatura que analicen la evolución de los aneurismas a lo largo del tiempo en relación con el flujo de acceso.

1.9 JUSTIFICACIÓN PARA EL DESARROLLO DEL ENSAYO CLÍNICO DE LA PRESENTE TESIS.

La vigilancia de la FAV basada en métodos de segunda generación es un tema pendiente de resolver.

La medida periódica del Q_A puede ser muy beneficiosa en la vigilancia de FAVn pero la heterogeneidad en el diseño y los objetivos de los EECC publicados en este contexto, unida al escaso tamaño muestral de los mismos, han hecho que sea difícil extraer recomendaciones definitivas sobre su utilización en la práctica clínica diaria (44-49).

En un lado de la balanza, la trombosis de la FAV constituye una de las complicaciones más importantes de los pacientes en HD. Empeora de forma marcada la calidad de vida de estos pacientes y se asocia a un gran consumo de recursos económicos por lo que cualquier medida que permita descender el número de trombosis debe ser estudiada con detenimiento. Por otro lado, el aparataje de medida del Q_A es costoso y además requiere un tiempo de realización considerable, por lo que es preciso disponer de una evidencia contundente sobre su eficacia para poder realizar una adecuada gestión de recursos sanitarios en este campo.

Tanto las guías clínicas como los metanálisis y artículos de revisión publicados recomiendan encarecidamente la realización de nuevos EECC con un diseño adecuado y un tamaño muestral suficiente para valorar la eficacia real de las técnicas de diagnóstico de segunda generación en FAVn. Asimismo, destacan la importancia de añadir un estudio económico detallado de la aplicación de estas medidas para evaluar el impacto sobre el gasto sanitario en la población de pacientes en HD, que tradicionalmente constituye uno de los grupos de pacientes con mayor consumo de recursos económicos.

Si se demuestra que estas técnicas son verdaderamente eficaces y de su uso sistematizado se deriva un ahorro sanitario y un beneficio para el paciente, supondría un claro avance en la práctica clínica del campo de la HD y el AV.

Tampoco existe evidencia clara sobre cuál es el mejor método de medida del Q_A , cuál es la periodicidad con la que se debe realizar esta medida o cuál es el mejor punto de corte de Q_A por debajo del cual debemos intervenir una FAVn.

En este contexto y con la finalidad de encontrar la respuesta a estas dudas, decidimos diseñar un EECC con un tamaño muestral superior a los 200 pacientes y un seguimiento de 3 años, que combinase los dos principales métodos de medida del Q_A , comparándolos con los métodos de monitorización y vigilancia clásicos.

2. HIPOTESIS

En pacientes prevalentes en hemodiálisis, la utilización periódica de métodos de vigilancia de segunda generación con medida de Q_A , combinando un método dilucional (Transonic®) con Ecografía Doppler, disminuye la tasa de trombosis anual en FAV autólogas y es costo eficaz comparada con el uso de técnicas de monitorización y vigilancia clásicos.

3. OBJETIVOS

Principal.-

Comparar la supervivencia asistida (tiempo libre de trombosis) en FAV autólogas en dos grupos de pacientes: Grupo Control donde se realiza monitorización intensiva del acceso vascular con técnicas de monitorización y vigilancia clásicas *versus* Grupo de Intervención (Grupo Q_A) donde además de la monitorización y vigilancia clásicas del AV, se realizan técnicas de monitorización de segunda generación con medida periódica trimestral de Q_A, combinando un método dilucional (Transonic®) con Ecografía Doppler.

Secundarios.-

1. Comparar la supervivencia primaria de la FAV en ambos grupos de pacientes.
2. Comparar la supervivencia secundaria de la FAV en ambos grupos de pacientes.
3. Análisis costo eficacia respecto al uso de catéter venoso central, hospitalización, cirugías y realización de pruebas intervencionistas (fistulografía, angioplastia) en ambos grupos de pacientes.
4. Comparación de ambos métodos de medida, Transonic® y Ecografía Doppler, en el grupo de pacientes con medida de Q_A.
5. Valorar parámetros ecográficos periódicos recogidos en el Grupo Q_A.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio abierto, prospectivo, controlado, aleatorizado y multicéntrico en grupos paralelos, que compara la utilización de métodos de vigilancia de segunda generación con medida periódica del Q_A asociados a métodos de monitorización y vigilancia clásicos empleados en exclusiva.

4.2 CENTROS PARTICIPANTES

Se incluyeron pacientes de cinco centros participantes, dos Hospitales y tres centros de diálisis de la Comunidad de Madrid.

Los centros participantes fueron:

- Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid.
- Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
- Unidad de Hemodiálisis de la Clínica Fuensanta, Madrid.
- Unidad de Hemodiálisis “Los Enebros”, Madrid.
- Unidad de Hemodiálisis “Dialcentro”, Madrid.

4.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base al estudio “Adding access blood flow surveillance to clinical monitoring reduces thrombosis rates and costs, and improves fistula patency in the short term: a controlled cohort study”. Tessitore et al (68).

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se consideró necesario incluir 90 sujetos en el grupo de intervención con un total de 13 pérdidas anuales y 90 sujetos en el grupo control con un total de 13 pérdidas anuales (Aleatorización 1:1). Todo ello, asumiendo una tasa de supervivencia libre de trombosis a los tiempos 1 año, 2 años y 3 años entre los controles de 0.9, 0.8 y 0.79 y en los

intervenidos de 0.97, 0.94 y 0.94 respectivamente. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento anual del 15%. Debido a la inclusión de pacientes añosos que cuentan con una esperanza de vida menor se decidió ampliar la n de 180 a 200 pacientes. Se realizó un análisis intermedio al año de seguimiento para reevaluar el tamaño muestral, manteniendo la n estimada inicial.

4.4 SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECLUTAMIENTO

Población de estudio

Pacientes de 18 a 95 años en programa de hemodiálisis crónica con FAV autóloga madura y funcionante (al menos 3 meses sin eventos).

Dado que más del 40% de los pacientes incidentes en hemodiálisis tienen una edad superior a 75 años (43% registro de la Sociedad española de Nefrología 2010) y este porcentaje crece año tras año, se decidió incluir pacientes añosos en el estudio, con la finalidad de evitar un sesgo de selección y permitir una mayor validez y aplicabilidad a los resultados obtenidos. Considerando un probable incremento en las pérdidas de seguimiento dada la menor esperanza de vida de estos pacientes, se aumentó el tamaño muestral en 20 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Firma de consentimiento informado.
2. Edad comprendida entre 18 y 95 años.
3. Portador de FAV autóloga normofuncionante en los últimos tres meses.
4. Enfermedad renal crónica estadio V en programa de HD crónica durante al menos 3 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Coagulopatía o hemoglobinopatía de cualquier causa.
2. Ingreso hospitalario de cualquier causa en el último mes.
3. Disfunción o complicaciones del acceso vascular en los últimos tres meses.

Periodo de Reclutamiento

El periodo de reclutamiento se inició el 15.09.2012 y finalizó el 15.09.2013.

Inclusión de pacientes

En cada paciente incluido se realizó:

1. Obtención del consentimiento informado por escrito debidamente cumplimentado y firmado (Anexo 1).
2. Revisión de los criterios de inclusión y exclusión.
3. Aleatorización. Los pacientes fueron aleatorizados a grupo control o grupo Q_A, mediante un sistema informatizado con aleatorización en bloques de diez sujetos.

4.5 COMITÉS ÉTICOS. ESTÁNDARES DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA Y SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL

El protocolo del estudio y sus correspondientes anexos (Consentimiento informado y cuaderno de recogida de datos) fue aprobado por los comités éticos locales correspondientes antes de iniciar el periodo de reclutamiento.

- Comisión de Investigación del Hospital Infanta Sofía aprobado el 29.02.2012.
- CEIC Hospital Universitario la Paz aprobado el 29.03.2012.
- CEIC Hospital Gregorio marañón aprobado el 25.09.2012.

Este ensayo clínico ha sido realizado acorde con los estándares de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95).

El estudio fue incluido en la web internacional Clinicaltrials.gov antes de iniciar el periodo de reclutamiento. Identificación clinicaltrials.gov: NCT02111655

Se contrató un Seguro de Responsabilidad civil con HDI Hannover Internacional con número de póliza 130/002/001666 y cobertura máxima anual de 6.000.000 € para cubrir cualquier problema derivado de la realización de pruebas diagnósticas de medida de Q_A o cualquier incidencia con las fistulografías, angioplastias o cirugías indicadas a partir de los hallazgos en estas pruebas diagnósticas. El periodo de cobertura fue de 36 meses correspondientes a la duración del seguimiento del estudio.

4.6 DISEÑO DEL ESTUDIO

Métodos de vigilancia y monitorización

Métodos de Vigilancia y monitorización clásicos.

En ambos grupos de pacientes, Grupo Control y Grupo Q_A, se realizó un programa de monitorización y vigilancia intensivos del acceso vascular. Este programa incluyó:

1. Exploración física de la FAV prediálisis en todas las sesiones, detectando cualquier variación respecto a las exploraciones físicas previas. La exploración física fue realizada por personal de enfermería entrenado específicamente para ello.
2. Incidencias relacionadas con el AV a lo largo de la sesión de hemodiálisis:
 - Dificultad de punción.
 - Prolongación del tiempo de coagulación.
 - Aparición de Hematoma o Hemorragia.

3. Recogida de parámetros de HD cuya variación significativa constituye un parámetro de alarma de disfunción del AV:
- Medida de flujo sanguíneo efectivo (Q_b).
 - Presión arterial (PA)
 - Presión venosa (PV) de cada sesión de diálisis.
 - Medida semanal de kt/v a través de biosensores. En esta fórmula K representa el aclaramiento del dializador, t es el tiempo de duración de la sesión de diálisis y V es el volumen de distribución de urea de cada paciente.
 - Medida mensual de recirculación, ya sea medida por urea o por biosensores en los monitores con software incluido para su medida.

Se consideraron parámetros de alarma clásicos los siguientes:

- Aumento de la PV superior al 25% con el mismo Q_b en tres sesiones consecutivas de diálisis.
- Descenso de Q_b superior al 25% en tres sesiones consecutivas de diálisis para mantener PV y PA en rango.
- Descenso de Kt/v superior a 0,2 respecto a la medida previa (al menos comprobado en dos sesiones consecutivas de diálisis, con igual Q_b y el mismo calibre de las agujas de punción).
- Recirculación superior al 13% medida por biosensor de temperatura (BTM) o superior al 10% medida por urea.
- Prolongación del tiempo de coagulación en tres sesiones consecutivas.
- Dificultad de punción en tres sesiones consecutivas.
- Anomalías significativas en la exploración física asociadas a alteración de alguno de los parámetros restantes.

Métodos de vigilancia y monitorización basados en medida periódica de Q_A

En el grupo de pacientes incluidos en vigilancia periódica de flujo de acceso (Grupo Q_A), se realizó la medida trimestral del Q_A combinando dos métodos de medida, un método dilucional (Transonic®) y una Ecografía Doppler. Ambos estudios fueron realizados el mismo día, la Ecografía Doppler en la hora previa a la sesión de HD y la medida con Transonic® durante la primera hora de la sesión de HD.

- Exploración con Ecografía Doppler

La Ecografía Doppler es una técnica observador-dependiente. Con el objetivo de eliminar posibles sesgos de medida, la técnica fue realizada por personal de Nefrología entrenado en Ecografía Doppler de FAV y cada ecografía fue realizada por dos Nefrólogos, un explorador perteneciente a cada centro y otro explorador itinerante que realizó ecografías en todos los centros (Dra. Aragoncillo). En todos los casos los exploradores fueron constantes a lo largo del seguimiento de cada paciente. Cada medida de Q_A se obtuvo a partir de la media de 4 medidas, 2 de ellas recogidas por cada explorador.

Además del Q_A , se recogieron en cada exploración una serie de datos anatómicos y hemodinámicos de la FAV (ver apartado de recogida de datos).

En las FAV que presentaban dilataciones aneurismáticas, estas fueron monitorizadas a lo largo del seguimiento con medidas periódicas del calibre máximo del aneurisma (siempre colocando el transductor en la misma posición, longitudinal y con una inclinación de 45 grados respecto al aneurisma). Además, se recogieron medidas periódicas del grosor de las paredes del aneurisma en esta misma proyección.

En caso de objetivar la presencia de una estenosis, se recogió la localización, longitud y calibre de la estenosis y el impacto hemodinámico de la misma mediante la medida de velocidad pico sistólica (VPS) pre-estenosis y VPS en la estenosis.

Se consideraron datos de alarma mediante Ecografía Doppler:

- Caída de Q_A mayor al 25% respecto a la medida previa.
 - Caída de por debajo de 500 ml/min.
 - Presencia de estenosis anatómica y hemodinámicamente significativa, definida como una reducción del calibre del vaso superior al 50% y adicionalmente, un aumento de VPS > 400 cm/sg y/o un Ratio de VPS pre-restenosis / VPS en la estenosis > 3.
- Recogida de Q_A mediante Transonic®.

El Transonic® es un dispositivo de medida de Q_A . La exploración debe ser realizada durante la primera hora de HD, con las agujas pinchadas sobre la misma vena, con un Q_b de 350 ml/min durante el procedimiento y comprimiendo venas colaterales en caso de que estén presentes. Se llevó a cabo siguiendo estas recomendaciones en todos los pacientes incluidos en el Grupo Q_A . En caso de problemas técnicos como la presencia de punción arterial y venosa en dos ramas diferentes, se tuvo en cuenta el Q_A medido con Ecografía Doppler.

Es una técnica observador-independiente siempre y cuando se realice de forma correcta y sistemática. Con la finalidad de evitar sesgos la técnica fue realizada en todos los casos por la misma Nefróloga entrenada (Dra Aragoncillo).

Se consideraron datos de alarma mediante Transonic®:

- Caída de Q_A mayor al 25% respecto a la medida previa.
- Caída de por debajo de 500 ml/min.

Actuación ante la aparición de parámetros de alarma

Grupo Control

Ante la aparición de parámetros de alarma clásicos en un paciente del grupo control se realizó una Fistulografía, prueba diagnóstica de imagen con contraste yodado que permite detectar estenosis y tratarlas con angioplastia en caso de considerarse anatómicamente significativas.

Grupo Q_A

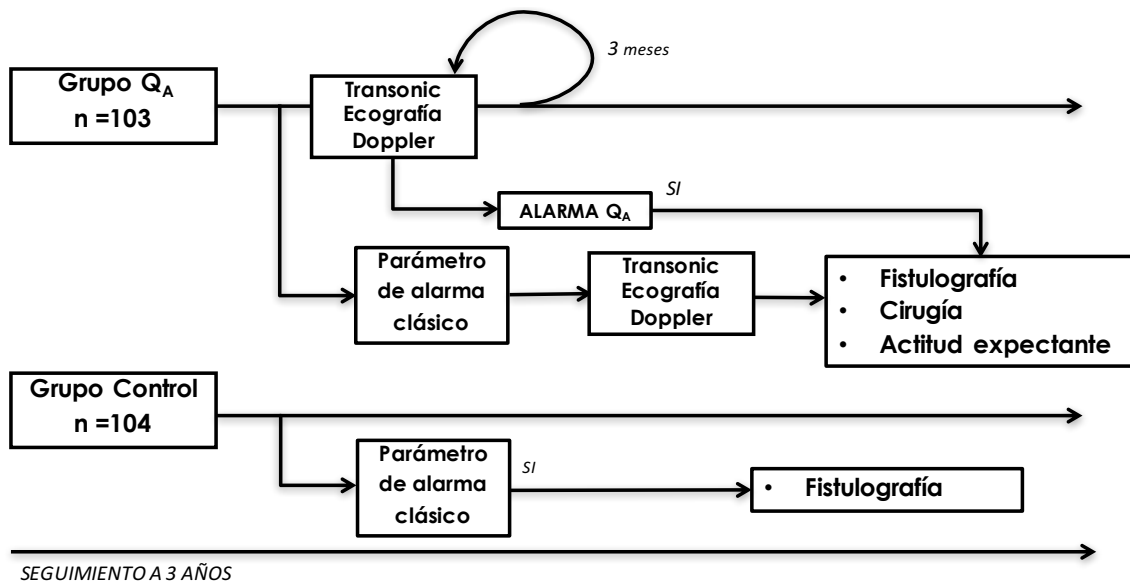
Ante la aparición de parámetros de alarma clásicos en este grupo de pacientes se realizó medida de Q_A por Ecografía Doppler y por Transonic® antes de tomar una decisión. En función de los hallazgos de estas pruebas se valoró de forma individualizada y consensuada con Radiología Intervencionista y Cirugía Vascul ar Periférica la realización de Fistulografía, Cirugía o actitud expectante.

En caso de objetivarse parámetros de alarma en una visita programada con los métodos de medida de Q_A, también se valoró la necesidad de Fistulografía, Cirugía o actitud expectante.

En caso de discrepancia entre ambas técnicas sin causa clara, se tomó como referencia aquella con Q_A más bajo. En los casos en los que una de las dos técnicas tuviera un sesgo de recogida en relación a un descenso puntual de presión arterial, problemas técnicos en el caso del Transonic® o calcificación en la arteria nutricia en el caso de la Ecografía Doppler, se tuvo en cuenta la medida recogida con la técnica más fiable en cada caso individual.

El diseño del estudio se puede observar en la Figura 2.

FIGURA 2. DISEÑO DEL ESTUDIO



Comparativa entre los diferentes métodos de medida de Q_A

Dado que la recogida de datos de Q_A en los pacientes pertenecientes al Grupo Q_A se realizaba en el mismo día con ambos métodos de medida, Ecografía Doppler y Transonic®, se recogieron a lo largo del seguimiento todos los datos pareados de Q_A con la finalidad de poder analizar la Sensibilidad y Especificidad de cada una de las técnicas una vez finalizado el periodo de seguimiento.

En el análisis de las alarmas Q_A , fue considerada un *Verdadero Positivo* la alarma Q_A que cumpliese uno de los siguientes supuestos:

- Confirmación de una estenosis significativa mediante fistulografía.
- Necesidad de cirugía de reparación de FAV.
- Trombosis de la FAV.

En caso de no cumplir ninguno de estos supuestos la alarma Q_A fue considerada un *Falso Positivo*.

Causas de abandono del Estudio

1. Retirada de consentimiento informado.
2. Pérdida definitiva de la FAV. Realización de nueva FAV o colocación de CVC.
3. Trasplante.
4. Derivación a otro centro con pérdida de seguimiento.
5. Exitus.

4.7 RECOGIDA DE DATOS Y ARCHIVO DE LA DOCUMENTACIÓN

Todos los datos se registraron en papel y posteriormente fueron incluidos en una base estadística SPSS 20.0 anonimizada y codificada por el número de Historia de cada paciente según las leyes internacionales de Buena Práctica en Investigación Clínica.

Los datos recogidos incluyeron datos basales, parámetros de alarma, datos de Ecografía Doppler y Transonic® y datos relacionados con costes asociados a complicaciones del AV (Ver Cuaderno de recogida de datos. Anexo 2).

Los datos de los costes correspondientes a cada uno de los procedimientos intervencionistas y quirúrgicos así como los gastos de Hospitalización se obtuvieron según los precios del año 2015 vigentes en la Sanidad Pública de la Comunidad Autónoma de Madrid y fueron aportados desde la Gerencia del Hospital Gregorio Marañón de Madrid. El único coste del que fue imposible obtener información desde los centros públicos fue el gasto asociado al consumo de Urokinasa en el tratamiento de CVC disfuncionantes, por lo que este dato se recogió en unos de los centros concertados participantes donde sí se conocía con exactitud (Clínica Fuensanta) y se extrapoló al resto.

La documentación se ha mantenido archivada según lo establecido en la regulación en la orden de SCO/256/2007 y se mantendrá hasta cumplir 5 años tras la finalización del Ensayo Clínico

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIQ).

Se ha realizado la comparación de las variables basales siguiendo la normativa de CONSORT (*) según la relevancia clínica.

Se ha evaluado la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

La variable primaria de eficacia es la supervivencia libre de trombosis. Se han estimado las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para las variables independientes para el estudio de los eventos: supervivencia primaria, asistida o libre de trombosis y secundaria del acceso. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas y la mediana de la distribución junto a su intervalo de confianza. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se ha realizado mediante el test exacto de Breslow. Se ha ajustado un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Para evitar los sesgos de distribución se ha utilizado un método de "Bootstrap" Se presentan las "razones de tasas" (HR) junto a sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Los supuestos básicos que deben de cumplir los datos para poder aplicar dicho modelo son sobre todo de la parte paramétrica ya que la contribución de las diferentes variables explicativas en la predicción de la supervivencia, o más precisamente, de la tasa instantánea de riesgo, es la misma en cualquier momento de tiempo de seguimiento. La parte no paramétrica del modelo no impone ningún supuesto sobre la forma de distribución de los tiempos de supervivencia.

Se ha evaluado la existencia de interacciones con los métodos de monitorización y vigilancia clásicos, introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y manteniendo en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos.

Se ha analizado el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en

comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la variancia (ANOVA). Mediante esta técnica se han evaluado las diferencias de medias debido al efecto individual, o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones.

En todos los casos se ha comprobado la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se ha contrastado la hipótesis de homogeneidad de variancias.

En todos los contrastes de hipótesis se ha rechazado la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis ha sido SPSS para Windows versión 20.0 (Chicago. Illinois, USA) y Stata, versión 5.0 (StataCorp LP).

4.9 FINANCIACIÓN DEL ESTUDIO

Este Ensayo Clínico ha sido financiado a través de una Beca de la Sociedad Madrileña de Nefrología (19.000€) concedida en Mayo de 2012 y a través de la Fundación para la Investigación del Hospital Infanta Sofía (5000 €).

Gastos de ejecución:

- Seguro de responsabilidad civil: 30 Euros por paciente. Total 6.000 €. Póliza de seguro número 130/002/001666. Compañía aseguradora HDI HANNOVER INTERNACIONAL. Límite máximo asegurado por año de seguro 6.000.000 €.
- Asesoramiento metodológico y estadístico: Unidad de apoyo a la Investigación del Hospital Clínico San Carlos. Dra. Cristina Fernández. Incluye asesoramiento periódico, creación de bases de datos, aleatorización, análisis de datos e informe de resultados: 3000 €.
- Gastos en material de reprografía, traducciones para los artículos, traslados y asistencia a congresos: 5800 €.
- Remuneración de investigadores (Horas de trabajo fuera del horario laboral): 9200 €.

4.10 IMPACTO BIBLIOMÉTRICO

Los resultados de este EECC han sido publicados en dos artículos de la revista Journal of Vascular Access y han sido presentados en numerosos congresos de carácter nacional e internacional destacando el Congreso Americano de la American Society of Nephrology (ASN) en Chicago (2016) y el Congreso Internacional de Acceso Vascular (VAS) en Ljubljana (2017).

Las guías GEMAV (8) publicadas en el año 2017 y las Guías Europeas de AV publicadas en el año 2019 (12) han tenido en cuenta los resultados de este EECC para llevar a cabo las recomendaciones sobre el seguimiento de las FAVn basadas en la medida periódica del Q_A.

Artículos publicados (ANEXO 3):

- Aragoncillo I, Abad S, Caldés S, Amézquita Y, Vega A, Cirugeda A, Moratilla C, Ibeas J, Roca-Tey R, Fernández C, Quiroga B, Blanco A, Villaverde M, Ruiz C, Martín B, Ruiz AM, Ampuero J, López-Gómez JM, de Alvaro F Adding access blood flow surveillance reduces thrombosis and improves arteriovenous fistula patency. A randomized controlled trial. J Vasc Access. 2017 Jul 14;18(4):352-358.

- Aragoncillo I, Amézquita Y, Caldés S, Abad S, Vega A, Cirugeda A, Moratilla C, Ibeas J, Roca-Tey R, Fernández C, Quiroga B, Blanco A, Villaverde M, Ruiz C, Martín B, Ruiz AM, Ampuero J, López-Gómez JM, de Alvaro F. The impact of access blood flow surveillance on reduction of thrombosis in native arteriovenous fistula: a randomized clinical trial. J Vasc Access. 2016 Jan 28;17(1):13-9.

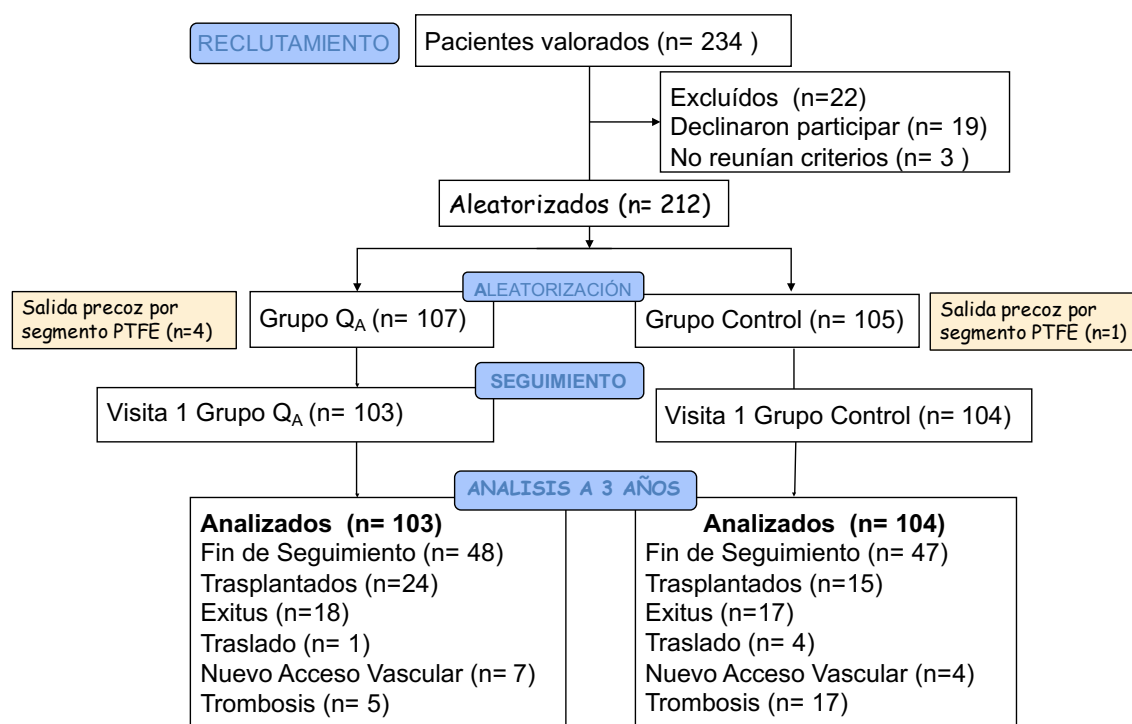
5. RESULTADOS

5.1 RECLUTAMIENTO Y ALEATORIZACIÓN

Se randomizaron 212 pacientes, 107 pacientes en el Grupo Q_A y 105 pacientes en el Grupo Control.

El árbol de reclutamiento y aleatorización está representado en la Figura 3.

FIGURA 3. HOJA DE RECLUTAMIENTO



Cuatro pacientes de Grupo Q_A y un paciente en el Grupo Control presentaban en la evaluación basal un pequeño segmento protésico en la FAV. Al tratarse de una FAV híbrida el comportamiento en cuanto a estenosis y trombosis podía diferir respecto al resto de FAV autólogas, constituyendo un sesgo para el estudio, y realmente no cumplían criterios de inclusión al no tener una FAV estrictamente autóloga, por lo que se decidió la salida precoz de estos pacientes.

En la visita de inicio 103 pacientes conformaban el grupo Q_A y 104 el grupo control.

No hubo diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos de pacientes (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

	Grupo Q _A (n= 103)	Grupo Control (n=104)	p
Edad (Años)*	63.2 (15.4)	66.5 (15.2)	0,125
Sexo (masculino %)	74.5	68.3	0,322
Diabetes Mellitus (%)	34.3	38.5	0,536
Hipertensión (%)	90.2	88.5	0,687
Dislipemia (%)	61.8	55.8	0,382
Antiagregación (%)	44.1	37.5	0,334
Double antiagregación (%)	3.9	6.7	0,370
Anticoagulación (%)	17.6	13.5	0,407
Índice de Charlson*	7.0 (2.8)	7.4 (2.8)	0,302
Índice de Masa Corporal*	31.0 (4,7)	25.8 (4.3)	0,274
Tiempo de la FAV (meses) **	41.4 (51.6)	38.7 (54.1)	0,365
Anastomosis en muñeca (%)	49.0	46.1	0,902
CVC previo (%)	54.7	47.7	0,325
FAV previa (%)	25.5	23,3	0,611
Cirugías previas en la FAV actual (%)	18,6	19.0	0,270
Trombosis previas en la FAV actual (%)	2.1	5.8	0,179

*Datos expresados como media (Desviación estandar) ** Datos expresados como mediana y Rango Intercuartil.

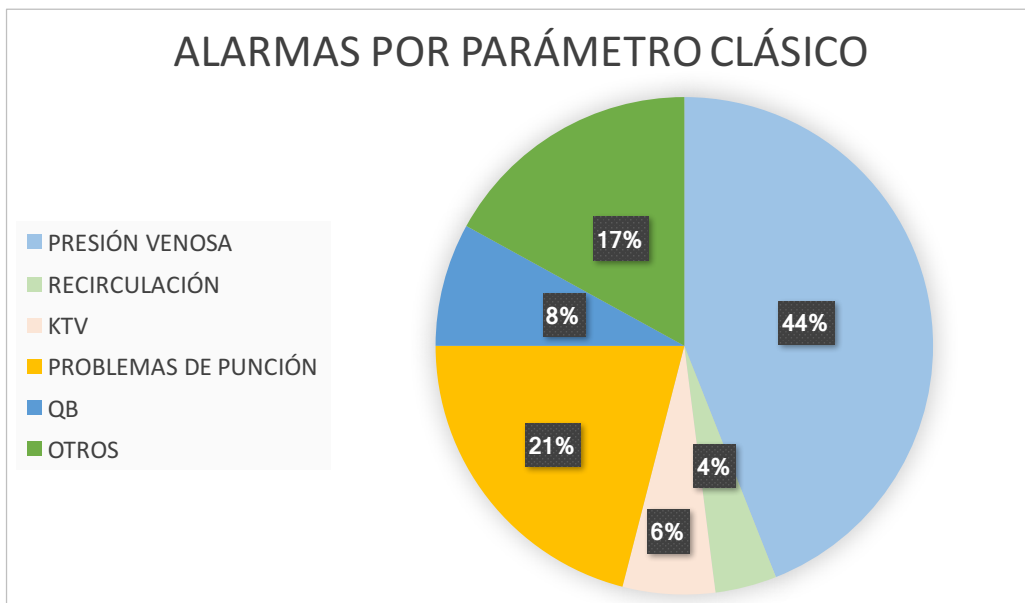
Abreviaturas: Fístula arteriovenosa (FAV). Catéter Venoso Central (CVC).

A final del estudio, la mediana de seguimiento en el Grupo Q_A fue de 25 (12-35) meses, frente a 27 (11-35) meses en el grupo control (p=0,577).

5.2 ALARMAS

En los pacientes del grupo Q_A encontramos mayor número de alarmas a lo largo del seguimiento (52 alarmas en total frente a 37 alarmas por parámetros clásicos en el grupo control) aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p= 0,157$). El 47% de las alarmas en el Grupo Q_A fueron en relación a hallazgos patológicos en la Ecografía Doppler y/o Transonic® sin existir alteración alguna en los parámetros clásicos. En caso de discrepancia entre ambas técnicas se tomó como referencia aquella con Q_A más bajo. La PV fue el criterio de alarma clásico más importante en ambos grupos, siendo el 44% de los criterios de alarma clásicos (Figura 4).

FIGURA 4. ALARMAS RECOGIDAS POR PARÁMETRO CLÁSICO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO



Todos los casos con aumento de PV en el grupo de Q_A fueron comprobados con Ecografía Doppler y/o Transonic® y no objetivamos falsos positivos por aumento de presión venosa.

Se desestimaron 6 alarmas por parámetro clásico del grupo Q_A, que desaparecieron tras detectar y corregir la causa realizando la Ecografía Doppler (2 casos de descenso de kt/v

en relación con punción sobre pseudoaneurisma, 1 caso de descenso de kt/v con punción sobre colateral con bajo flujo, 2 casos de problemas de punción por pinchar sobre colateral de bajo flujo y zona con hematoma y 2 casos de aumento de PV en FAVn hiperdinámica por discordancia de calibre entre la vena cefálica y la vena axilar).

5.3 OTROS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS

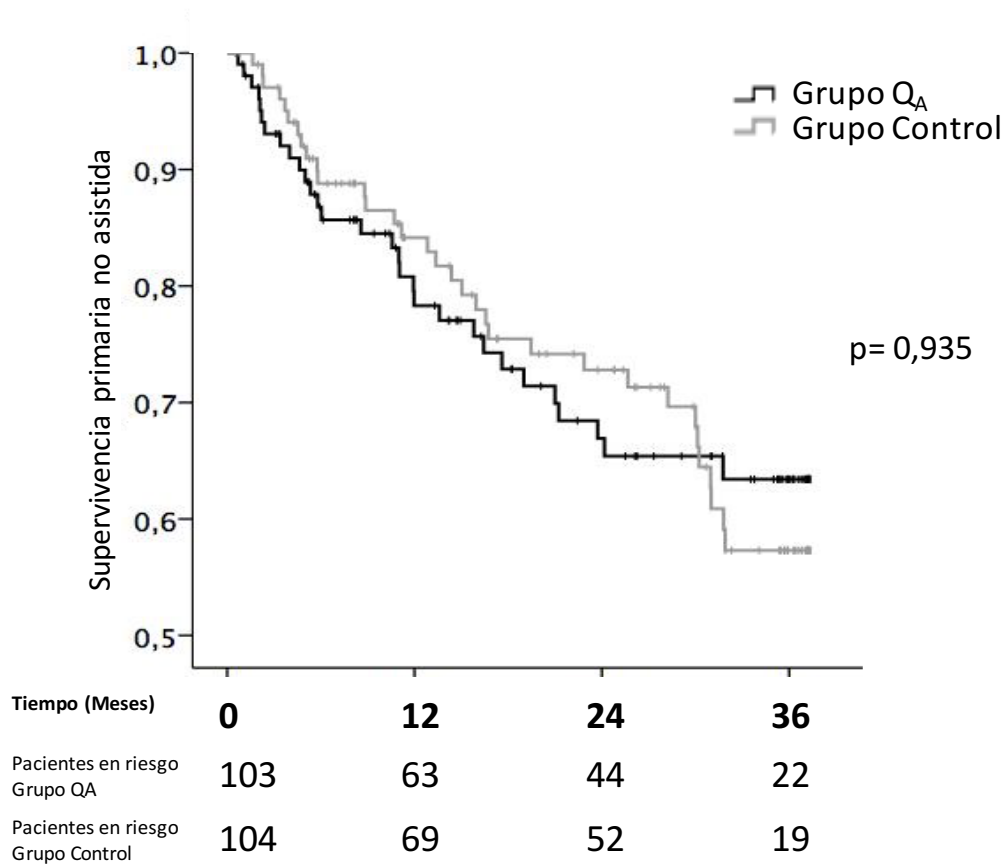
En la visita basal, el 76 % de los pacientes del Grupo Q_A presentaban punción en área y el 29% presentaban calcificaciones en la arteria humeral.

En el 26 % de las visitas de los pacientes del Grupo Q_A se modificaron las zonas de punción en relación a hallazgos encontrados en la Ecografía Doppler. El motivo más frecuente de cambiar las punciones fue la posibilidad de ampliar zonas de punción (59%) buscando ampliar las punciones en escalera, seguido de modificación de las punciones por daño de la pared de la vena (19%), presencia de hematoma peri-vena (17%) y otras causas menos frecuentes como la presencia de pseudoaneurismas, adelgazamiento crítico de la pared o presencia de estenosis (5%).

5.4 SUPERVIVENCIA PRIMARIA NO ASISTIDA Y PROCEDIMIENTOS

La mayor parte de las alarmas del Grupo Q_A (61%) se produjeron durante el primer año de seguimiento, aumentando inicialmente las intervenciones en este grupo. Sin embargo, a lo largo de los tres años de seguimiento, se fue equiparando el número de intervenciones diagnósticas y terapéuticas entre grupos y al final del seguimiento, el Grupo Q_A tuvo una tasa de 0,138 intervenciones por paciente y año frente a 0,141 intervenciones por paciente y año en el grupo control ($p= 0,684$). De esta forma encontramos una supervivencia primaria no asistida similar en ambos grupos al final del seguimiento, HR 0,98, CI 0,57-1,61. $p=0,935$ (Figura 5).

FIGURA 5. SUPERVIVENCIA PRIMARIA NO ASISTIDA



A lo largo del periodo de seguimiento, se realizaron 28 angioplastias en 14 pacientes del Grupo Q_A comparado con 22 angioplastias en 12 pacientes del grupo control ($p= 0,903$). Con respecto a las intervenciones quirúrgicas, se realizaron 22 cirugías en 20 pacientes del Grupo Q_A frente a 21 cirugías en 19 pacientes del Grupo Control ($p= 0,363$).

5.5 SUPERVIVENCIA PRIMARIA ASISTIDA Y SUPERVIVENCIA SECUNDARIA

En el Grupo Q_A, encontramos a fin de seguimiento una reducción significativa en la tasa anual de trombosis (0,025 trombosis/paciente /año en el Grupo Q_A frente a 0,086 trombosis/paciente/año en el Grupo control. $p=0,007$) y de la tasa de pérdida anual del acceso (0,050 AV perdidos/paciente/año en el Grupo Q_A frente a 0,098 AV perdidos/paciente/año en el Grupo Control $p= 0,038$).

La reducción en la tasa de trombosis y en la pérdida anual del AV dio lugar a un incremento significativo tanto de la supervivencia primaria asistida, HR 0,30, CI 0,11-0,82. $p=0,011$ (Figura 6), como de la supervivencia secundaria, HR 0,49, CI 0,26-0,93, $p=0,030$ (Figura 7). Los resultados no se modificaron tras ajustar por edad, sexo e índice de Charlson.

FIGURA 6. SUPERVIVENCIA PRIMARIA ASISTIDA (SUPERVIVENCIA LIBRE DE TROMBOSIS)

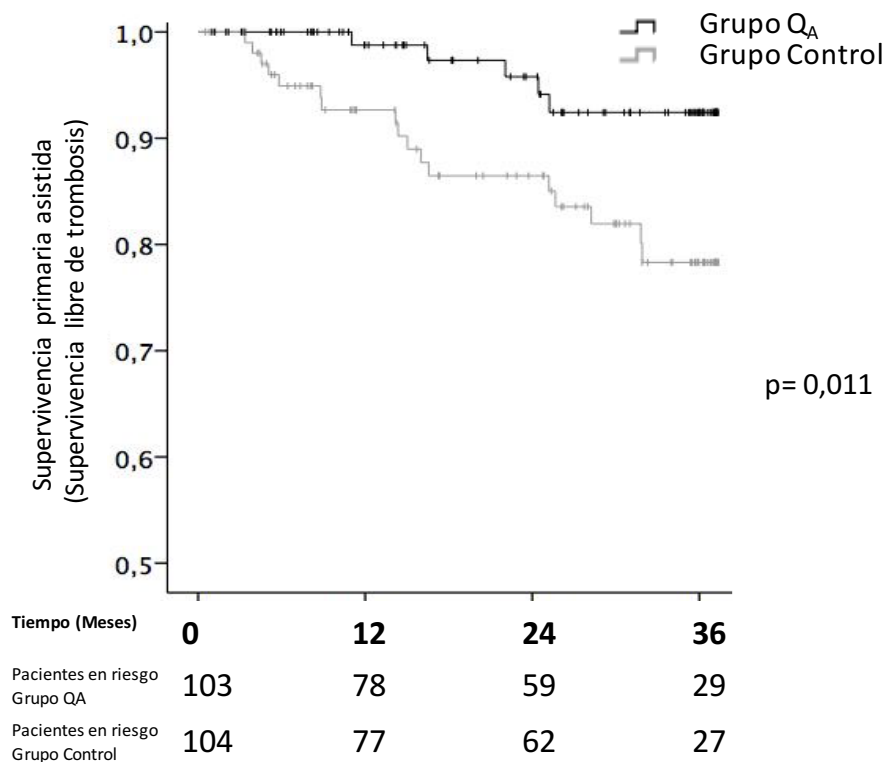
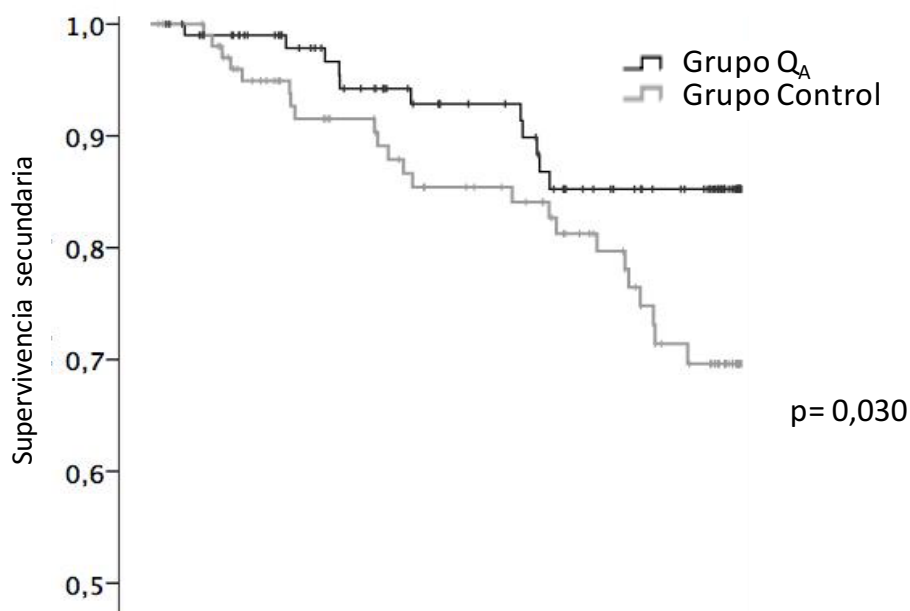


FIGURA 7. SUPERVIVENCIA SECUNDARIA



Tiempo (Meses)	0	12	24	36
Pacientes en riesgo Grupo QA	103	78	60	30
Pacientes en riesgo Grupo Control	104	77	62	26

Los motivos para el abandono definitivo del acceso fueron:

- Presencia de estenosis irreparable con creación de nuevo AV (7 pacientes en el Grupo QA frente a 4 en el Grupo Control)
- Trombosis con trombectomía fallida (1 paciente en el Grupo QA y 3 pacientes en el Grupo Control)
- Trombosis considerada no susceptible de trombectomía (3 pacientes en el Grupo QA y 14 pacientes en el Grupo Control)

Todas las trombosis precisaron la colocación de CVC temporal ó permanente y perdieron de forma definitiva el acceso excepto una FAV del Grupo Q_A que fue rescatada con éxito mediante trombectomía urgente.

Cuando comparamos las FAVn que sufrieron trombosis respecto al resto, no encontramos diferencias significativas en cuanto al sexo, el tipo de FAV o la presencia o ausencia de diabetes o hipertensión. Si hubo diferencias en cuanto a la edad, los pacientes que sufrieron un episodio de trombosis tenían una edad media de 72,36 ± 11,24 años y los que no sufrieron un episodio de trombosis 64,02 ± 15,60 años (p=0,004).

Dentro del grupo de pacientes de medida periódica del QA, los 5 pacientes que sufrieron trombosis de la FAV tenían en la primera visita del estudio un flujo de acceso significativamente menor que el resto medido por ecografía (948,3 ± 140 ml/min vs 1268,9 ± 634,5 ml/min. p= 0,003). No se encontraron diferencias significativas en el flujo de acceso medido por Transonic®, que fue similar en los pacientes que sufrieron trombosis al del resto de pacientes (1446,7 ± 597 ml/min vs 1385,84 ± 1162,4 ml/min).

5.6 COSTES

Los costes relacionados con el AV fueron recogidos a lo largo de todo el periodo de seguimiento, teniendo en cuenta las intervenciones y los ingresos hospitalarios antes y después del abandono del AV (Tablas 2 y 3). Encontramos un mayor coste global asociado al AV en el Grupo Control.

No encontramos diferencias significativas en el coste asociado a fistulografías, angioplastias o intervenciones quirúrgicas (Tabla 2).

En el Grupo Control hubo mayor número de ingresos relacionados con AV, 37 ingresos frente a 18 en el Grupo Q_A (p=0,029). Los datos completos de costes relacionados con las Hospitalizaciones relacionadas con el AV están recogidos en la Tabla 3.

TABLA 2. COSTES ASOCIADOS PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS Y QUIRÚRGICOS RELACIONADOS CON EL ACCESO VASCULAR

	GRUPO Q _A	GRUPO CONTROL	p
Fistulografías (nº)	47	37	0,313
Coste de Fistulografía (243 € por procedimiento)	11.421 €	8.991 €	
Angioplastias (nº)	28	22	0,662
Coste de Angioplastias (984 € por procedimiento)	27552 €	21.648 €	
Cirugías (nº)	22	21	0,997
Coste de las Cirugías (1429 € por procedimiento)	31.438 €	30.009 €	

TABLA 3. COSTES ASOCIADOS A HOSPITALIZACIÓN RELACIONADA CON EL ACCESO VASCULAR

	GRUPO Q _A	GRUPO CONTROL	p
Número de Hospitalizaciones relacionadas con el AV	18	37	0,029
Días totales de hospitalización relacionada con el AV	51	131	0,027
Costes relacionados con la Hospitalización por AV (1092€/día)	55.692 €	143.052 €	

También se objetivó menor necesidad de CVC en el Grupo Q_A. Se requirió la colocación de 11 CVC permanentes en el Grupo Q_A frente a 28 CVC permanentes en el Grupo Control (p=0,034). Los datos completos de costes relacionados con CVC están recogidos en la Tabla 4.

TABLA 4. COSTES ASOCIADOS A LA COLOCACIÓN Y USO DE CATÉTERES VENOSOS CENTRALES

	GRUPO Q _A	GRUPO CONTROL	p
CVC Femoral (nº)	3	9	0,072
CVC Yugular (nº)	11	28	0,034
Nº De días con CVC	1432	4367	0,356
Costes en Urokinasa (5,38 €/día)	7.704 €	23.494 €	
Infección orificio de salida del CVC	0	3	0,009
Bacteriemia relacionada con CVC	1	3	0,066

El coste total por paciente asociado al AV fue de 2205€ en el grupo control frente a 1286€ por paciente en el grupo Q_A (p=0,029), lo que supone un ahorro de 919€ por paciente (Tabla 5).

TABLA 5. COSTES TOTALES ASOCIADOS AL ACCESO VASCULAR

	GRUPO Q _A	GRUPO CONTROL	p
Costes totales (Intervencionismo, Urokinasa, Hospitalización)	133.807 €	227.194 €	0,029

Para calcular el valor específico que tendría la vigilancia trimestral del Q_A en la práctica clínica diaria, se calculó el parámetro conocido como “Número de pacientes a tratar” (NNT). En el caso del presente ensayo clínico equivaldría al número de pacientes en los que necesitaríamos hacer vigilancia trimestral con medida Q_A mediante Ecografía Doppler y Transonic® para evitar una trombosis. El resultado fue un NNT de 7 pacientes, de tal forma que sería necesario realizar vigilancia trimestral con Ecografía Doppler y Transonic® a 7 pacientes para evitar un episodio de trombosis.

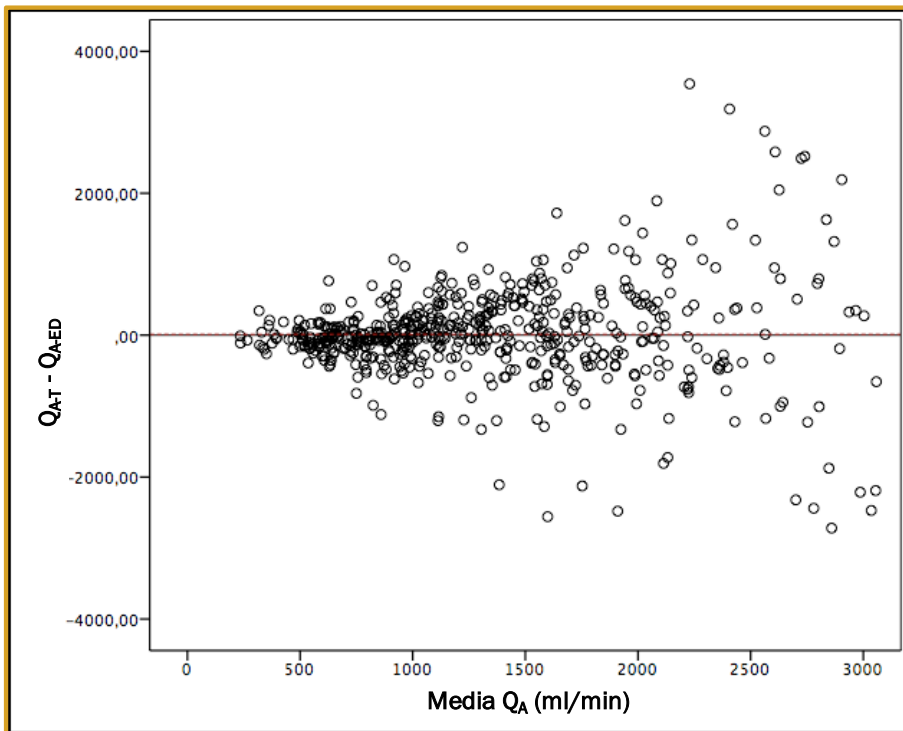
5.7 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE AMBOS MÉTODOS DE MEDIDA DEL FLUJO DE ACCESO

Al finalizar el seguimiento del ensayo clínico, se habían recogido un total de 570 medidas pareadas de flujo de acceso, correspondientes a los 103 pacientes incluidos en el Grupo Q_A. Estas medidas, realizadas con Ecografía Doppler y Transonic[®], estaban recogidas en el mismo día, la Ecografía Doppler antes de la sesión de HD y el Transonic[®] durante la primera hora de la sesión de HD.

Al comparar las medias de Q_A obtenidas por ambas técnicas los valores fueron muy similares, con amplias desviaciones estándar. El flujo de acceso medio medido por Ecografía Doppler (Q_{A-ED}) fue de 1357 ml/min ± 773 ml/min y el flujo de acceso medio medido por Transonic[®] (Q_{A-T}) fue de 1369 ± 770 ml/min.

El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,632, con las mayores diferencias entre técnicas situadas en las medidas de flujo más altas, por encima de 1000 ml/min como puede observarse en el gráfico de Bland Altman (Figura 8).

FIGURA 8. GRÁFICO DE BLAND ALTMAN REPRESENTANDO LAS DIFERENCIAS DE MEDIDA DE QA DE TRANSONIC® RESPECTO A ECOGRAFÍA DOPPLER



El error medio cuando comparamos el Q_{A-T} con respecto al Q_{A-ED} fue de 11,7 ml/min. Sin embargo, este dato se modificaba al dividir en tres grandes grupos de entes valores asociados a percentiles: QA (Menor a 500 ml/min, entre 500 y 1500 ml/min y mayor de 1500 ml/min), con los sigui

- Percentil 25 → Error medio de -258 ml/min
- Percentil 50 → Error medio de -14,5 ml/min
- Percentil 75 → Error medio de 281 ml/min

Las medias de Q_A con sus correspondientes DE en estos tres bloques están recogidas en la Tabla 6.

TABLA 6.- FLUJO DE ACCESO MEDIO CON ECOGRAFÍA DOPPLER Y TRANSONIC® DIVIDIENDO EN TRES GRUPOS DE QA

Datos pareados	Q _A -ED	Q _A -T	p
GRUPO 1 (n= 23) QA < 500 ml/min	386 (100,2) ml/min	378 (120) ml/min	NS
GRUPO 2 (n= 335) QA 500-1500 ml/min	972 (305) ml/min	977 (361) ml/min	NS
GRUPO 3 (n= 211) QA > 1500 ml/min	2078 (779) ml/min	2104 (705) ml/min	NS

Cuando seleccionamos los pacientes con FAV estables, encontramos un total de 69 pacientes que no requirieron ningún procedimiento quirúrgico ni intervencionista ni sufrieron ningún evento relacionado con el AV a lo largo de todo el seguimiento.

Al comparar los pacientes que no requirieron ningún tipo de intervención frente al resto de pacientes, no encontramos diferencias en cuanto al sexo, la edad, el tipo de FAV o la presencia de diabetes o hipertensión. En cambio, encontramos diferencias en la medida del Q_A por Ecografía Doppler que fue significativamente menor en los pacientes que precisaron intervención que en el resto de pacientes (973,9 ± 501,7 ml/min vs 1371,0 ± 633,6 ml/min. p= 0,001). No encontramos diferencias significativas en el Q_A medido por Transonic® que fue similar en los pacientes que requirieron intervención y el resto de pacientes (1352,03 ± 1821,2 ml/min vs 1404,14 ± 703,4 ml/min).

En estos pacientes estables, no encontramos diferencias significativas en el Q_A comparando la visita basal con la visita final del estudio, tanto en la medida con Ecografía Doppler como en la medida realizada con Transonic® (Tabla 7)

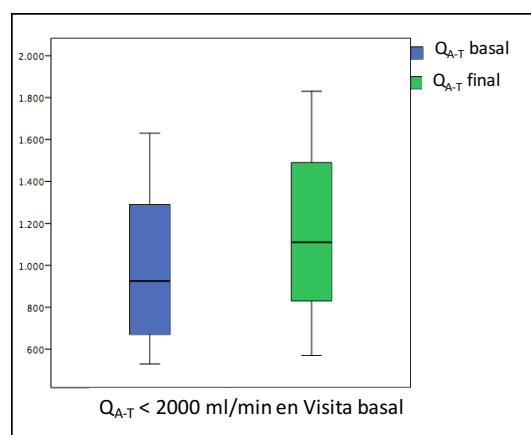
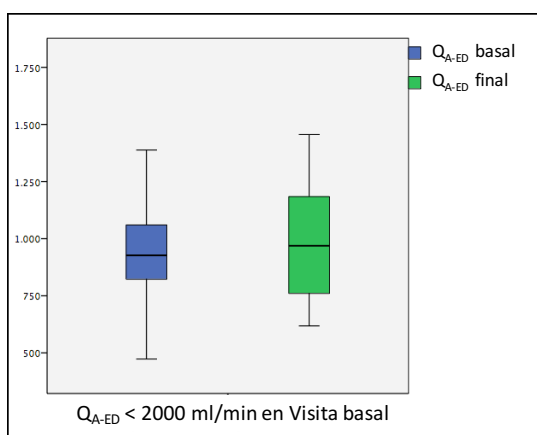
TABLA 7.- COMPARATIVA DE FLUJO DE ACCESO MEDIDO CON ECOGRAFÍA DOPPLER Y TRANSONIC® EN VISITA BASAL RESPECTO A VISITA FINAL EN FISTULAS ARTERIOVENOSAS ESTABLES A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.

n=69	Visita basal	Visita final	p
Q _{A-ED}	1436,5 (632,8) ml/min	1463,9 (749,9) ml/min	p = 0.765
Q _{A-T}	1479,2 (705,9) ml/min	1482,5 (617,2) ml/min	p = 0.960

Sin embargo, cuando dividimos en dos grandes grupos de Q_A, objetivamos que en las FAV con Q_A menor de 2000 ml/min en la visita basal tuvieron un aumento significativo de Q_A medido por Transonic® al comparar la visita final con respecto a la visita basal. Con Ecografía Doppler, este aumento no alcanzó la significación estadística, pero el Q_A era casi 100 ml/min mayor en la visita final con respecto a la visita basal (Figura 9).

FIGURA 9.- COMPARATIVA DE FLUJO DE ACCESO MEDIDO CON ECOGRAFÍA DOPPLER Y TRANSONIC® EN VISITA BASAL RESPECTO A VISITA FINAL EN FISTULAS ARTERIOVENOSAS ESTABLES A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO Y FLUJO DE ACCESO BASAL MENOR DE 2000 ml/min.

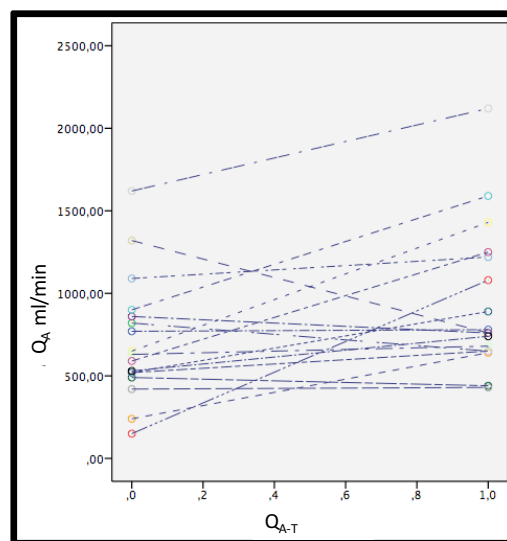
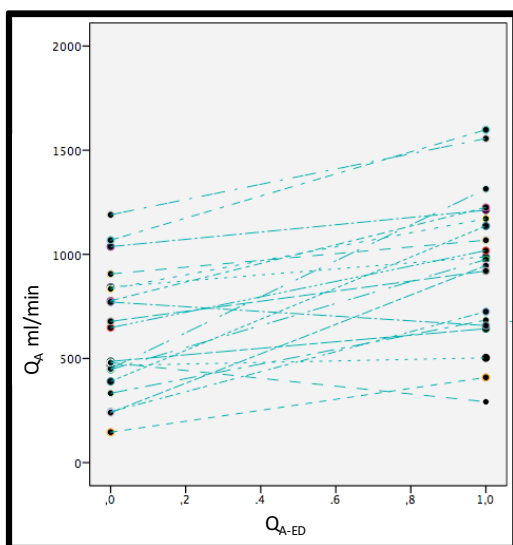
n= 31	Visita basal	Visita final	p
Q _{A-ED}	980,5 (336,7) ml/min	1053,0 (386,7) ml/min	p = 0.325
Q _{A-T}	992,3 (322,3) ml/min	1210 (532,5) ml/min	p = 0.009



En el caso de las FAV intervenidas en las que se realizó Angioplastia Transluminal Percutánea, se objetivó un aumento significativo del Q_A tras el procedimiento, tanto medido por Transonic® como por Ecografía Doppler (Figura 10). Sólo hubo un caso de severa hiperplasia intimal con re-estenosis precoz tras el procedimiento en el que el Q_A empeoró tras la dilatación.

FIGURA 10.- COMPARATIVA DE FLUJO DE ACCESO MEDIDO CON ECOGRAFÍA DOPPLER Y TRANSONIC® ANTES Y DESPUÉS DE LA REALIZACIÓN DE ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA.

n=20	Q_A pre-ATP	Q_A post-ATP	p
Q_{A-ED}	621,7±298,6ml/min	952,1±355ml/min	p < 0.001
Q_{A-T}	712,9±372,1ml/min	947,6±448,4 ml/min	p = 0.025



Para analizar la Sensibilidad y Especificidad asociada a cada técnica, se analizaron todas las alarmas recogidas por Ecografía Doppler, Transonic® y por parámetros clásicos.

La Especificidad fue muy elevada e idéntica para los tres tipos de alarmas, pero encontramos grandes diferencias en la Sensibilidad, que fue mucho más elevada en las técnicas de vigilancia basadas en el Q_A .

Los parámetros clásicos sólo fueron capaces de detectar el 57,4% de las FAV en elevado riesgo de trombosis.

La Ecografía Doppler fue capaz de detectar el 100% de las FAV con elevado riesgo de trombosis y la vigilancia basada en medida de Q_A por Transonic® tuvo una sensibilidad alta, del 87,2%, aunque menor a la de la Ecografía Doppler (Tabla 8).

TABLA 8.- SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS DIFERENTES MÉTODOS PARA DETECTAR FISTULAS ARTERIOVENOSAS EN ELEVADO RIESGO DE TROMBOSIS.

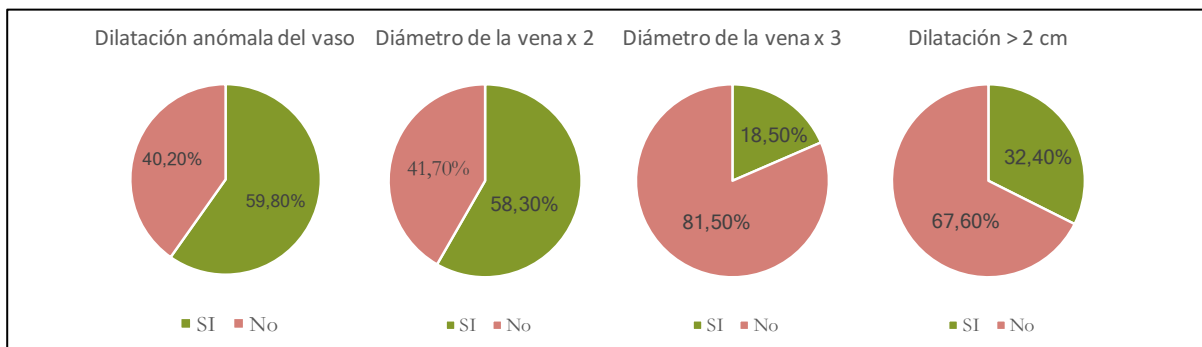
	ECOGRAFÍA DOPPLER	TRANSONIC	PARÁMETROS CLÁSICOS
SENSIBILIDAD	100%	87,2%	57,4%
INTERVALO DE CONFIANZA	100% - 100%	77,7 % - 96,8 %	43,3% - 71,6 %
ESPECIFICIDAD	98,6 %	98,6%	98,6%
INTERVALO DE CONFIANZA	95,9 % - 101,3 %	95,9 % - 101,3 %	95,9 % - 101,3 %

Encontramos 8 pacientes en los que la Ecografía Doppler detectó una estenosis severa, con impacto tanto anatómico como hemodinámico, pero el Q_A medido por Transonic® no cayó de forma significativa. Sin embargo, en estos 8 pacientes si se objetivaron parámetros de alarma clásicos (4 pacientes tuvieron un incremento significativo de la PV, 2 un descenso marcado del kt/v y en 2 pacientes aumentó el tiempo de coagulación). De esta forma encontramos que la combinación de la medida del Q_A por Transonic® acompañado de los parámetros de alarma clásicos tuvo una rentabilidad equivalente a la Ecografía Doppler, ya que permitió detectar el 100% de las FAV en alto riesgo de trombosis.

5.8 MEDIDA DE LOS ANEURISMAS MEDIANTE ECOGRAFÍA DOPPLER

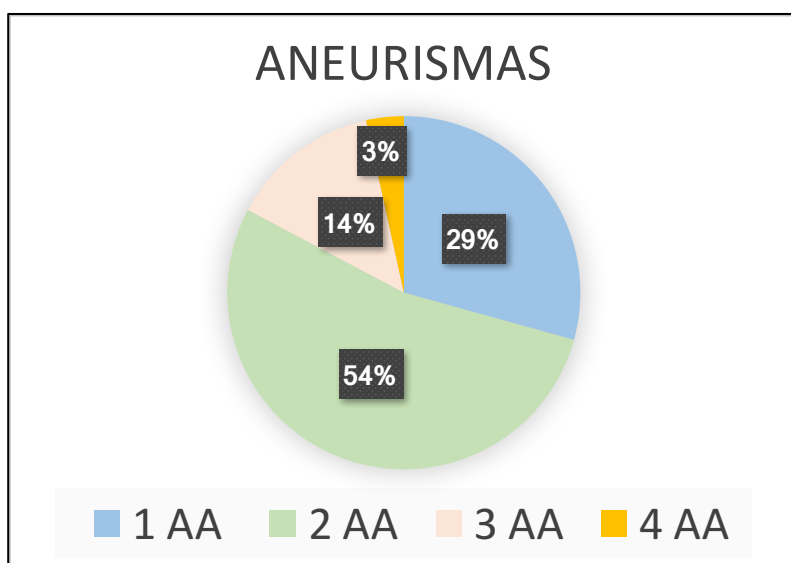
Al analizar los datos recogidos mediante Ecografía Doppler de los Aneurismas de las FAVn pertenecientes al Grupo Q_A, observamos que la prevalencia de los Aneurismas variaba de forma marcada en función de la definición utilizada, oscilando entre el 18,5% al utilizar la definición de *triplicar el diámetro del vaso* y el 59,8% al utilizar la definición de *dilatación anómala del vaso*. (Figura 11)

FIGURA 11.- PREVALENCIA DE DILATACIONES ANEURISMÁTICAS EN FUNCIÓN DE LA DEFINICIÓN UTILIZADA



Según la definición más utilizada en la que el aneurisma se describe de forma subjetiva como una dilatación anómala del vaso encontramos un total de 111 aneurismas en 61 pacientes (59,8% de los pacientes del Grupo Q_A). La mayoría (54%), presentaba dos aneurismas correspondientes a las zonas de punción en área arterial y venosa en relación a punción en área (Figura 12). La punción de área se realizaba en el 62% de los pacientes incluidos en el estudio.

FIGURA 12. NÚMERO DE DILATACIONES ANEURISMÁTICAS POR PACIENTE



(AA = ANEURISMA)

Al comparar los pacientes que presentaban aneurismas con los que no tenían dilataciones venosas anómalas, los pacientes con aneurismas tenían mayor prevalencia de FAV hiperdinámicas (definidas como aquellas con Q_A superior a 2000 ml/min), mayores Q_A basales medidos tanto por Ecografía Doppler como por Transonic® y llevaban más tiempo en HD que los pacientes sin dilataciones aneurismáticas (Ver Tabla 9).

TABLA 9. FACTORES RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DE ANEURISMAS

n = 61	ANEURISMAS SI	ANEURISMAS NO	P
Edad	64,19 (15,7)	61,35 (14,8)	0,128
Sexo varón	75,4%	73,2%	0,799
DM	26,2%	43,9%	0,063
HTA	93,3%	85,4%	0,198
FAV distal	42,6%	53,7%	0,274
Q_A basal -Ecografía doppler > 2000 ml/min	91%	56,2%	0,018
Q_A basal -Ecografía doppler (ml/min)	1394,4 (668,3)	1037,6 (478,7)	0,004
Q_A basal – Transonic (ml/min)	1634,1 (1314,9)	1011,5 (647,5)	0,007
Tiempo en HD (años)	6,37 (6,6)	3,52 (6,7)	0,043
Tiempo de FAV (años)	4,1 (3,6)	2,2 (5,9)	0,059
Tiempo de FAV en uso (años)	4,7 (4,1)	2,8 (5,9)	0,071

Destacó también una prevalencia menor de diabetes mellitus en los pacientes con dilataciones aneurismáticas (26,3% vs 43,9%), aunque esta tendencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,063$).

Realizamos un seguimiento ecográfico tanto del tamaño de los aneurismas como del grosor de la pared de los mismos con una mediana de seguimiento de 25 (15-35) meses.

Encontramos un crecimiento significativo del tamaño de los aneurismas a lo largo del seguimiento, tanto en los aneurismas distales utilizados habitualmente para la punción arterial como para en los aneurismas proximales utilizados habitualmente para la punción venosa (Tabla 10).

TABLA 10. CRECIMIENTO DE LOS ANEURISMAS A LO LARGO DEL TIEMPO

n= 61	Visita basal	Visita de fin de estudio	p
Aneurisma Distal (cm)	1,8 (0,49)	2,11 (0,62)	< 0,001
Aneurisma Proximal (cm)	1,79 (0,57)	2,06 (0,83)	0,001

No encontramos diferencias en el tamaño de los aneurismas al comparar la FAV hiperdinámicas con las no hiperdinámicas en la visita basal, pero si en la visita final del estudio, con un tamaño mayor de los aneurismas en las FAV hiperdinámicas (Tabla 11).

TABLA 11. COMPARACIÓN DEL TAMAÑO DE LOS ANEURISMAS EN FUNCIÓN DEL FLUJO DE ACCESO EN LA VISITA FINAL DEL ESTUDIO

n= 61 Visita Final	FAV Hiperdinámica	FAV no Hiperdinámica	p
Aneurisma Distal (cm)	2,72 (1,88)	2,04 (0,63)	0,007
Aneurisma Proximal (cm)	2,57 (1,10)	1,77 (0,56)	0,009

No encontramos cambios significativos en el grosor de la pared de los aneurismas que se mantuvo entre 1,8 y 2,1 mm.

6. DISCUSIÓN

6.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Con este EECC demostramos por primera vez que la vigilancia basada en la medida periódica del Q_A no sólo consigue reducir la tasa de trombosis anual, sino que permite aumentar la supervivencia global de las FAVn, de forma costo eficaz.

Todos los metanálisis y artículos de revisión publicados acerca de la eficacia de medir periódicamente el Q_A han coincidido en la necesidad de realizar un EECC con un diseño adecuado y un tamaño muestral suficiente para aportar evidencia contundente al respecto (44-49).

Varios artículos de revisión analizan en profundidad las ventajas e inconvenientes de medir periódicamente el Q_A y los motivos porque algunos de los EECC publicados no han encontrado beneficios claros y reproducibles al respecto que permitan su uso generalizado (104-110).

Entre las causas principales postulan:

- Falta de adecuado tamaño muestral y tiempo de seguimiento.
- Punto de corte del Q_A por debajo del cual debe realizarse una intervención poco aclarado. Oscila entre 300 y 900 ml/min según los distintos EECC (109).
- Falta de consenso sobre cuándo se debe realizar una angioplastia. En la mayoría de los EECC publicados se ha realizado angioplastia basada en la reducción > 50% del calibre del vaso. Es posible que se hayan realizado angioplastias innecesarias que hayan empeorado los resultados (106-110).
- Heterogenicidad en el diseño en cuanto al método y la periodicidad de la medida del Q_A . Hay estudios publicados con diferentes métodos dilucionales y otros con Ecografía Doppler. La periodicidad de la medida oscila entre 1 y 4 meses.

El presente EECC fue diseñado atendiendo a las demandas de estos metanálisis y artículos de revisión y reúne una serie de características y novedades que han facilitado la obtención de resultados muy superiores a los publicados en EECC previos.

6.2 TAMAÑO MUESTRAL Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO

Ninguno de los EECC publicados previamente había superado los 160 pacientes incluidos. El tiempo de seguimiento en la mayoría de los EECC se ha situado entre 6 y 18 meses y sólo los EECC del grupo de Tessitore et al. han contado con tiempos de seguimiento superiores, llegando en uno de sus EECC a 60 meses, pero con un tamaño muestral de tan solo 79 pacientes (79).

Este EECC ha contado con un tamaño muestral muy superior al resto de EECC realizados con FAVn ($n=207$) y un tiempo de seguimiento largo de 3 años.

Además de la importancia respecto al poder estadístico, el tiempo de seguimiento prolongado ha permitido desmentir que la medida periódica del Q_A se asocia a un aumento en las intervenciones e incrementa el coste en angioplastias y cirugías (85, 87, 88, 106). Al disponer de 3 años de seguimiento, pudimos comprobar que la aparición de las alarmas y el consiguiente incremento de las intervenciones en el grupo de medida periódica del Q_A tienen lugar fundamentalmente a lo largo del primer año de seguimiento. Sin embargo, en el grupo control la necesidad de intervención va apareciendo de forma escalonada año tras año y en muchas ocasiones aparece a raíz de un episodio de trombosis por lo que en el análisis final los costes en fistulografías, angioplastias y cirugías fueron similares en ambos grupos, pero con una mayor tasa de trombosis y pérdida definitiva del acceso en el grupo control.

Respecto al tamaño muestral, en uno de los metanálisis publicados se estimó como necesaria una n en torno a 850 pacientes para poder demostrar una reducción significativa en el riesgo de pérdida definitiva del acceso (44). Las claves de que el presente EECC haya sido capaz de demostrarlo con un tamaño muestral de 207

pacientes están en la combinación de dos técnicas de medida del Q_A y en los estrictos criterios para realizar angioplastia que se analizan a continuación.

6.3 COMBINACIÓN DE MEDIDA DE Q_A CON TRANSONIC® Y ECOGRAFÍA DOPPLER

Se trata del primer EECC que combina dos técnicas complementarias para medir el Q_A , Transonic® como técnica observador-independiente y Ecografía Doppler observador-dependiente, pero que aporta información clave para definir aquellas trombosis que realmente se encuentran en elevado riesgo de trombosis.

La Ecografía Doppler, en manos de un observador experto, ofrece importantes ventajas respecto a los métodos dilucionales y a pesar de ello, la mayor parte de los EECC han basado la medida del Q_A en FAVn en métodos de dilución ultrasónica o por hematocrito. Sólo el del grupo de Scaffaro utilizó la Ecografía Doppler como método de vigilancia periódica cada 3 meses (77).

Entre las ventajas de la Ecografía Doppler, destaca la posibilidad de localizar y cuantificar el impacto anatómico y hemodinámico de la estenosis, planteando una solución intervencionista, quirúrgica o conservadora en función su localización y severidad (27,108). Además, la ecografía permite detectar falsos positivos de alarmas de primera generación, donde el problema reside en pinchar una zona de hematoma, de pseudoaneurisma o una colateral de bajo flujo y una vez modificadas las zonas de punción desaparece la alarma de los parámetros de primera generación.

La literatura previa ha descrito ampliamente las ventajas y desventajas de cada una de estas técnicas, pero no había sugerido combinarlas de forma protocolizada y esta ha sido una de las claves del éxito de este EECC.

La medida del Q_A está influenciada por múltiples factores entre los que destacan la presión arterial, la adecuada realización de la técnica y también la presencia de

calcificaciones arteriales en el caso de la Ecografía Doppler. Tal y como se especifica en el protocolo, cuando existía discordancia entre ambos métodos de medida sin causa clara se tomaba como referencia el Q_A más bajo para realizar una fistulografía. Sin embargo, antes de tomar la decisión se tuvieron en cuenta los posibles fallos o sesgos al realizar ambas técnicas. Si una de las dos técnicas tenía una recogida del Q_A poco fiable, se tenía en cuenta la técnica complementaria llevada a cabo de forma correcta y fiable, evitando así la realización de fistulografías innecesarias. Como ejemplo práctico, si el paciente presentaba descenso significativo de la presión arterial durante la primera hora de diálisis, la medida recogida por Transonic® se consideraba poco fiable por estar infraestimada y se tomaba como referencia la medida del Q_A por Ecografía Doppler. Sin embargo, en un caso de arteria nutricia con calcificación extensa la medida por Ecografía Doppler se consideraba menos fiable al poder estar infraestimada.

6.4 COMBINACIÓN DE CRITERIOS ANATÓMICOS Y HEMODINÁMICOS PARA INTERVENIR UNA ESTENOSIS. PUNTO DE CORTE DEL Q_A

Actualmente, sabemos que una estenosis no debe dilatarse por el mero hecho de reducir más de un 50% la luz del vaso y la ecografía nos permite valorar el impacto hemodinámico de la misma (105-108).

La angioplastia puede favorecer fenómenos locales de inflamación y proliferación celular tras el procedimiento, con riesgo de reestenosis y llegando en algunos casos a ser precipitante de la trombosis (51- 53, 106, 111), por lo que no debemos realizar una angioplastia antes de tiempo, sino cuando la FAV se encuentra en elevado riesgo de trombosis.

El punto de corte de Q_A por debajo del cual existe un elevado riesgo de trombosis y es recomendable intervenir una FAV continúa siendo tema de controversia y la heterogenicidad en los EECC es muy llamativa oscilando desde 300 ml/min hasta 900 ml/min. Actualmente el punto de corte más aceptado es el de 500 ml/min en el caso de las FAVn y es el que se tomó de referencia en el presente EECC (8, 108, 109, 112,113).

Por otra parte, Paulson et al. postularon que la medida aislada del Q_A no proporciona suficiente valor predictivo positivo de riesgo de trombosis y no debe ser utilizado de forma aislada como parámetro único sino en relación con otros parámetros clínicos y criterios de alarma de primera generación (114). Por ello, recomienda buscar una herramienta de *screening* eficaz para la vigilancia de las fístulas que no sólo esté basada en la medida del Q_A . En este sentido, el impacto hemodinámico con aumento significativo de la VPS puede suponer un dato fundamental complementario al descenso del Q_A (27,108).

Los EECC previos en su mayoría tuvieron en cuenta la reducción del Q_A en términos absolutos y relativos, pero ninguno de ellos tuvo en cuenta el impacto hemodinámico de la estenosis mediante el ratio de VPS, que como se ha demostrado a lo largo de los últimos años es clave para decidir si tratar o no la estenosis (8, 27, 105, 108-110).

Curiosamente, si lo tuvo en cuenta uno de los EECC publicados en FAVp (81), que basó la vigilancia de las prótesis en la realización de Ecografía Doppler trimestral y para considerar una estenosis significativa, añadió el criterio de duplicar la VPS en la región estenótica con respecto a la previa. Fue el único EECC publicado en FAVp hasta la fecha capaz de demostrar un aumento significativo de la supervivencia global de las FAVp en el grupo de medida periódica del Q_A . Este estudio se consideró difícil de interpretar y sesgado al no publicar la tasa anual de trombosis de estas fístulas, pero deja la puerta abierta a la posible utilidad de la Ecografía Doppler en la vigilancia periódica de las FAVp (104, 105, 108).

En el presente EECC se consideraron prioritarios los criterios hemodinámicos para plantear la intervención sobre la FAVn, tomando como referencia un ratio de VPS en la estenosis respecto a la región previa mayor o igual a 3, más ajustado aún que el recomendado actualmente por las guías de duplicar la VPS (8). Esto supuso una gran ventaja en ambos sentidos, tanto para decidir tratar como para decidir mantener una actitud expectante. Pudimos tomar la decisión de intervenir estenosis significativas gracias al impacto sobre la VPS unido al impacto anatómico incluso aunque el Q_A

estuviese ligeramente por encima de 500 ml/min o no hubiese llegado a caer más del 25%, evitando así episodios de trombosis. Por otro lado, también permitió evitar angioplastias innecesarias, por ejemplo, en presencia de dos estenosis en las misma FAVn, decidimos dilatar sólo aquella con mayor repercusión hemodinámica, evitando el trauma endotelial sobre una estenosis no significativa.

6.5 PERIODICIDAD DE LA MEDIDA DEL Q_A

En los EECC publicados la periodicidad de la medida del Q_A oscilaba entre 1 y 4 meses y la mayor parte de las guías recomiendan la medida del Q_A trimestral (8-12,74-80). Es difícil encontrar el equilibrio entre el consumo de recursos y tiempo empleados en la vigilancia basada en la medida periódica del Q_A y los beneficios obtenidos.

La realización mensual de medida de Q_A puede llevarse a cabo de forma temporal durante la realización de un EECC, pero resulta impracticable en el día a día de una unidad de HD. De hecho, algunos autores proponen realizar la medida periódica del Q_A sólo en aquellas unidades con elevada tasa de trombosis y alto riesgo de pérdida del acceso, de forma que sea posible asegurar su costo-eficacia (109).

En el diseño del presente EECC y de acuerdo con las recomendaciones de las guías se decidió medir el Q_A de forma trimestral.

Una vez finalizado y a pesar de los buenos resultados, comprendemos que es extremadamente complejo extrapolar el diseño a la práctica clínica del día a día. La medición del Q_A por métodos dilucionales no requiere más de 5-10 minutos por paciente y se puede hacer a lo largo de toda la primera hora de HD, por lo que es posible hacer medidas a 5-6 pacientes de cada turno de HD en un solo día y se puede tener el dato de Q_A por métodos dilucionales de toda la unidad en menos de una semana sin un consumo importante de recursos.

Sin embargo, la realización de una Ecografía Doppler reglada lleva al menos 15 minutos en manos expertas y hay que hacerla antes de iniciar la sesión de HD por lo que, en el

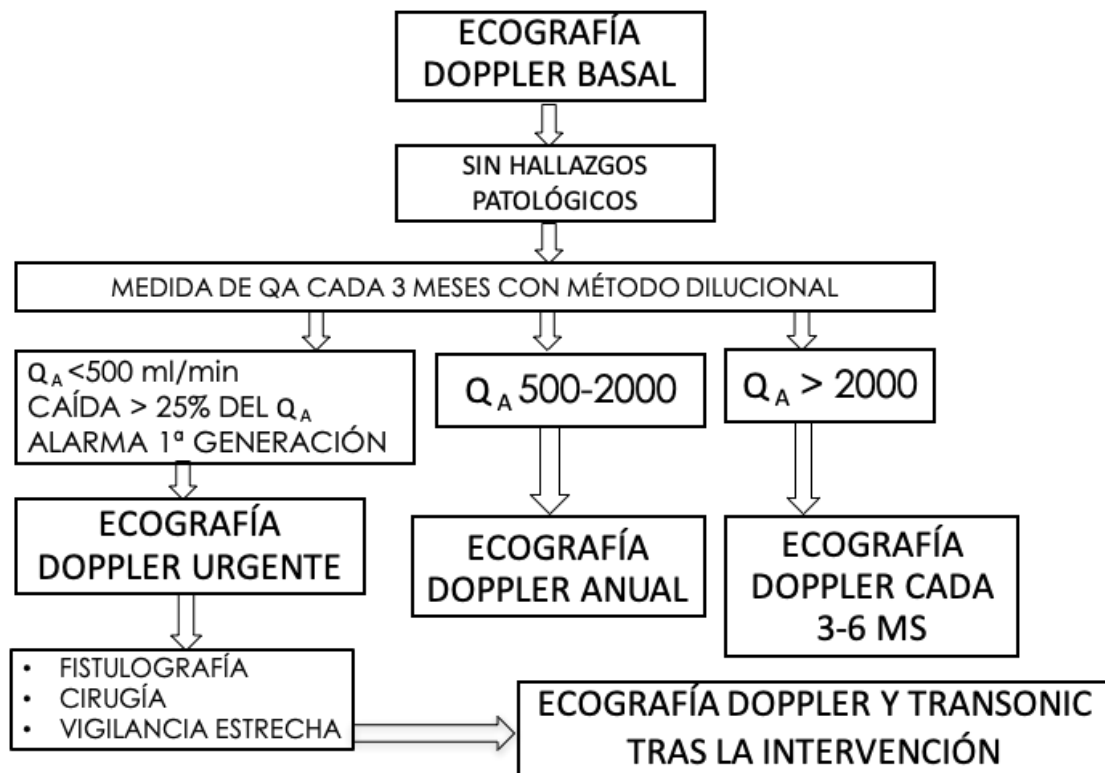
mejor de los casos se le puede realizar a 1 o 2 pacientes por turno. Debido a ello, resulta muy complejo hacer Ecografía Doppler a todos los pacientes de la unidad cada tres meses.

La Ecografía Doppler tiene un papel imprescindible para detectar qué estenosis se beneficiarán de angioplastia y cuáles deben mantenerse en seguimiento estricto, pero tal vez no sea necesario realizarla trimestralmente a todos los pacientes para poder detectar las FAVn en elevado riesgo de trombosis.

Gracias al estudio de sensibilidad y especificidad, objetivamos que la combinación del cribado trimestral con métodos dilucionales y los métodos de alarma de primera generación permitía localizar todas las FAVn en elevado riesgo de trombosis.

Por ello planteamos un algoritmo de trabajo como alternativa viable para la práctica clínica del día a día (Figura 13).

FIGURA 13. ALGORITMO DE TRABAJO PROPUESTO A RAIZ DE LOS RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO PARA LA VIGILANCIA DE LA FAVn EN LAS UNIDADES DE HEMODIÁLISIS



En base a los resultados de este EECC, consideramos que la vigilancia de las FAVn puede estar basada en métodos dilucionales con medida trimestral del Q_A , recurriendo a la Ecografía Doppler en aquellos casos de alarma por descenso significativo del Q_A o aparición de cualquier parámetro de alarma clásico.

Además, es fundamental realizar Ecografía Doppler después de cualquier procedimiento de reparación de la FAVn, ya sea quirúrgico o intervencionista para observar el resultado del tratamiento y es recomendable hacer seguimiento ecográfico al menos anual en todas las FAVn normofuncionantes.

Respecto a las FAVn hiperdinámicas ($Q_A > 2000$ ml/min), es probable que se beneficien de seguimiento ecográfico más frecuente para poder monitorizar adecuadamente el incremento del Q_A , el calibre de los aneurismas y el tamaño de la anastomosis, siempre poniendo los hallazgos de la ecografía de la fístula en relación con parámetros ecocardiográficos. A lo largo de los últimos años se ha comenzado a estudiar el impacto de las fístulas sobre parámetros cardiacos, tanto estructurales como hemodinámicos (115,116). En casos extremos de insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar severa o síndrome de robo, puede llegar a ser necesario ligar la FAV (8, 12, 115, 116).

6.6 COSTES. HOSPITALIZACIONES Y PROCEDIMIENTOS

El coste asociado al AV en un paciente en HD puede superar los 4000 € anuales (113) y el costo asociado a una trombosis de FAV no rescatable que precisa de un CVC y una cirugía de nuevo puede alcanzar los 6397€ (25). Por ello, cualquier estrategia que permita reducir estos costes debe ser tomada en consideración (25, 113).

Para poder implementar medidas eficientes es necesario analizar el impacto económico de cualquier medida diagnóstica o terapéutica adoptada. A pesar de ello, disponemos de pocos datos acerca del impacto económico de la vigilancia basada en el Q_A , especialmente en los estudios realizados en FAVn.

Tres de los EECC realizados en FAVn encontraron una reducción en el número de hospitalizaciones asociadas al AV y en la necesidad de colocar CVC en los pacientes del

grupo de medida periódica del Q_A (77-80). Sólo uno de los estudios del grupo de Tessitore et al, mostraron un análisis pormenorizado de los costes en ambos grupos de pacientes con un gasto final similar en el grupo control y en el grupo de vigilancia basada en Q_A (80). En este estudio, se tuvieron en cuenta los costes relacionados con todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en ambos grupos de pacientes, pero a diferencia de nuestro estudio, no se tuvo en cuenta el costo de mantenimiento diario del CVC. Este detalle es muy relevante ya que, en nuestro análisis, estimamos un coste diario sólo en urokinasa de 5,38 € al día. No fue posible cuantificar otros costes derivados de la utilización de antibioterapia tópica o intravenosa en relación con infecciones del orificio de salida o bacteriemias, por lo que el coste relacionado con CVC está con toda seguridad infraestimado.

Respecto al número de procedimientos realizados, el potencial incremento en el gasto en fistulografías, angioplastias y cirugías sin un beneficio claro ha sido uno de los argumentos en contra de la vigilancia periódica del Q_A (106, 109). En uno de los estudios publicados en FAVn este incremento en el número de procedimientos no se asoció a un beneficio claro sobre los pacientes (75). Sin embargo, en la mayoría de los EECC vemos un beneficio en términos de trombosis y cuando medimos el gasto global, el dinero invertido en hospitalizaciones y colocación de CVC es similar al costo en procedimientos (80). En nuestro EECC, gracias a un amplio periodo de seguimiento, pudimos observar cómo el dinero invertido en realizar las intervenciones precoces necesarias para evitar trombosis supuso menor gasto global que la inversión económica en hospitalizaciones y gastos relacionados con los CVC. Si a esto le sumamos la mejoría sobre la calidad de vida de los pacientes que evitaron complicaciones y el posible impacto sobre su supervivencia a largo plazo, la utilidad de estas medidas resulta indiscutible.

También se han visto estos efectos económicos positivos en los estudios realizados en FAVp, tanto observacionales como randomizados (117,118), aunque no de forma homogénea (83).

6.7 ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y METANÁLISIS PREVIOS.

El primer estudio publicado de Sands et al en 1999 (74), ya demostró una reducción en la tasa de trombosis en pacientes con medida mensual periódica del Q_A . El tamaño muestral no era malo, pero combinó FAVn con FAVp y cuando dividía los resultados por el tipo de FAV se mantenía el beneficio en FAVn pero se perdía la significación estadística en FAVp. Además, la indicación de fistulografía se basaba en un Q_A por debajo de 750 ml/min, que hoy sabemos que es demasiado elevado y sin tener en cuenta las caídas relativas de Q_A . Por último, la indicación de ATP se realizaba en función de criterios puramente anatómicos sin tener en cuenta el ratio de VPS.

De los tres EECC publicados por el grupo de trabajo de Tessitore (78-80), el primero del año 2003 es el único que no tiene en cuenta la medida periódica del Q_A y este es el motivo de que no aparezca de forma constante en los metanálisis. Realmente, busca valorar si merece la pena realizar ATP preventiva en las estenosis asintomáticas y a pesar de que sólo toma como referencia el criterio anatómico de reducción > 50% en el calibre del vaso, encuentra una mejor supervivencia asistida, menor riesgo de hospitalización y menor riesgo de CVC en los pacientes intervenidos.

El segundo estudio del grupo de Tessitore ya incluye la vigilancia con medida periódica del Q_A cada 4 meses y lo utiliza como criterio de alarma para detectar las FAVn que se derivan a fistulografía, pero de nuevo randomiza las FAV con estenosis > 50% a reparación preventiva vs seguimiento. Utiliza como criterio de alarma un dintel elevado de Q_A de 750 ml/min pero ya introduce la reducción superior al 25% respecto a la medida previa. Al igual que en el primer EECC encuentra beneficios de intervenir de forma preventiva las FAVn con estenosis > 50% en términos de trombosis.

En el estudio de Roca et al de 2004 (76), también se objetiva una reducción en la tasa de trombosis en pacientes con medida cada cuatro meses del Q_A mediante el método del delta H. El estudio tenía un diseño impecable e incluyó la reducción porcentual del Q_A como criterio para realizar la fistulografía, pero no era randomizado y por eso no fue incluido en todos los metanálisis. El dintel de Q_A por debajo del cual se indicaba

fistulografía aún era elevado (700 ml/min) y de nuevo la indicación de ATP se realizaba en función de criterios anatómicos sin tener en cuenta el ratio de VPS.

El EECC clínico de Polkinhorne et al, publicado en 2006 (75), es el único que no encuentra beneficios en la medida periódica del Q_A en FAVn a pesar de ajustar el criterio para fistulografía en $Q_A < 500$ ml/min y tener en cuenta reducción del 20% respecto a medidas previas de Q_A . Probablemente la ausencia de resultados positivos está en relación con el criterio puro de repercusión anatómica de la estenosis $> 50\%$ para realizar ATP, un tiempo de seguimiento corto y un tamaño muestral insuficiente.

El EECC publicado en el año 2009 por Scaffaro et al (77) es el primero que trabaja con Ecografía Doppler realizada de forma trimestral, pero se limita a recoger el dato absoluto de Q_A (Toma como referencia para fistulografía una caída > 500 ml/min) sin valorar la VPS ni las características específicas de la estenosis. A pesar de ello, encuentra claros beneficios en el grupo de vigilancia periódica del Q_A con reducción del objetivo compuesto (trombosis y CVC) en el grupo Q_A .

El último EECC con FAVn y vigilancia periódica del Q_A fue también del grupo de Tessitore (80) con un complejo diseño en el que randomizaba aquellas FAV límites con estenosis documentada $> 50\%$ y Q_A entre 500 y 900 ml/min, que además presentaban alteraciones en la exploración física y aumento de la PV dinámica. Vuelve a trabajar con medida cada 4 meses del Q_A con Transonic® y los resultados son de nuevo positivos para el grupo de reparación preventiva de la estenosis con ATP, encontrando mayor supervivencia asistida y una tendencia a mayor supervivencia secundaria en este grupo sin alcanzar la significación estadística.

Respecto a los metanálisis, llama la atención la heterogenicidad de los mismos, ya que no todos incluyen los mismos EECC. La mayoría analizan de forma separada las FAVn y FAVp (44-49) pero en uno de ellos, se analizan los resultados de forma conjunta (45). A día de hoy, sabemos que el comportamiento de las FAVp nada tiene que ver con el de las FAVn en términos de desarrollo de hiperplasia intimal y estenosis, por lo que el análisis conjunto de los EECC debe ser evitado.

A raíz de los resultados de los metanálisis, parece claro que la medida periódica del Q_A es más eficaz como herramienta de detección de disfunción precoz del acceso en las FAVn que en las FAVp. Probablemente, el principal motivo que explica la dificultad de vigilar las FAVp mediante el Q_A esté en relación a la rápida progresión de la hiperplasia intimal en la unión de la prótesis con la vena de salida, que provoca una caída acelerada del Q_A , difícil de detectar con métodos de cribado periódico (104,106).

Existe un quinto metanálisis publicado tras la publicación de los resultados a un año del presente EECC. Este metanálisis publicado por Hwang et al en 2018 incluye menor número global de pacientes que el del grupo de Ravani (n=990), ya que incluye menor número de EECC con FAVp. Sin embargo, al incluir los pacientes del presente EECC es el que más FAVn analiza (n=515). Excluye el EECC de Tessitore et al. en 2003 por presentar un diseño no compatible con analizar la eficacia de la medida periódica de Q_A y el EECC de Roca et al. en 2004 al no ser randomizado. Este metanálisis encuentra un claro beneficio en cuanto al riesgo de trombosis (RR 0,562, IC 0,346-0,915) en FAVn pero no encuentra beneficios en FAVp (RR 1,104, IC 0,678-1,816).

Además, este último metanálisis analiza los posibles sesgos de cada EECC publicado y describe que nuestro EECC es el que cuenta con menores sesgos de entre los EECC publicados. De hecho, sólo encuentra un posible sesgo de publicación de resultados, ya que en el momento de la publicación del metanálisis, sólo estaban publicados los resultados a un año de seguimiento. A día de hoy, este sesgo estaría resuelto ya que se han publicado los resultados finales del EECC.

6.8 ¿CUÁL ES LA MEJOR TÉCNICA DE MEDIDA DEL Q_A ?

Este EECC ha permitido recoger y analizar 570 medidas pareadas de Q_A con Ecografía Doppler y Transonic®, de 103 pacientes a lo largo de 3 años de seguimiento. Es la serie de datos recogida más amplia hasta la fecha y ha permitido aportar nuevos datos sobre estas técnicas, así como corroborar algunos de los datos ya publicados en la literatura.

En esta serie, encontramos un coeficiente de correlación intraclase bueno, aunque algo menor que el encontrado en otros estudios comparativos publicados (60-64). Es importante destacar que las diferencias entre ambas técnicas fueron mucho mayores en el rango de las FAVn con flujos de acceso elevados (Gráfico de Bland Altman) donde se sitúan las fístulas hiperdinámicas con muy bajo riesgo de trombosis. Cuando valoramos las FAVn con flujos bajos, en elevado riesgo de trombosis, las diferencias entre técnicas fueron mucho menores y ambos métodos fueron capaces de detectar las FAVn en riesgo. Estos hallazgos coinciden con los publicados en estudios previos (59,61). Sin embargo, llama la atención, que en aquellas FAVn que requirieron intervención o se trombosaron a lo largo del seguimiento, el flujo de acceso era desde un principio significativamente menor al del resto de FAVn al medirlo con Ecografía Doppler, pero no se encontraban estas diferencias iniciales al medirlo con Transonic®. Esto podría apuntar a que el Q_A medido por Ecografía Doppler puede constituir un factor predictor más precoz que el Q_A medido por Transonic® para detectar aquellas FAVn que pueden requerir intervención a lo largo del tiempo.

Al dividir los datos de flujo de acceso por percentiles, resultó especialmente interesante el análisis de las diferencias entre las técnicas de medida en función de los grupos de flujo de acceso, bajo, medio y alto. El error medio del Transonic® respecto a la ecografía fue negativo en el percentil 25 (-258 ml/min) y positivo en el percentil 75 de Q_A (281 ml/min). Las diferencias no alcanzaron significación estadística, pero es un dato muy relevante en la práctica clínica diaria. Debemos tener en cuenta que el Transonic® infraestima el Q_A respecto a la Ecografía Doppler cuando trabajamos con flujos de acceso bajos y sin embargo sobrestima el Q_A respecto a la Ecografía Doppler cuando analizamos FAVn con flujos de acceso elevados.

En vista de los datos obtenidos de sensibilidad y especificidad, podemos afirmar con rotundidad que la Ecografía Doppler aportó mayor sensibilidad que el Transonic® en la detección de las FAVn en riesgo pero que la combinación del Transonic® con los métodos de vigilancia y monitorización clásicos alcanzaron de forma conjunta una sensibilidad igual a la de la ecografía detectando el 100% de las FAVn en riesgo, por lo que

consideramos que pueden ser utilizados como métodos de cribado periódico, recurriendo a la ecografía siempre que exista un dato de alarma (algoritmo propuesto).

Merece la pena mencionar la baja sensibilidad que presentaron en este EECC lo métodos de vigilancia y monitorización clásicos, detectando tan sólo el 57,4% de las FAVn en elevado riesgo de trombosis. Este dato permite hacernos una idea de cómo hemos trabajado durante años de forma poco eficaz. A pesar de vigilar de forma estricta todos los parámetros de alarma de primera generación, hemos sido incapaces de predecir más del 40% de los episodios de trombosis de las FAVn.

6.9 ANEURISMAS

El estudio y seguimiento de los aneurismas de las FAVn de los pacientes incluidos no formaba parte de los objetivos principales de este EECC, pero el análisis de los datos relacionados con este tema ha resultado de gran interés.

En primer lugar, llama la atención el elevado porcentaje de pacientes en los que se realizaba punción de área, a pesar de ser el tipo de punción menos recomendada. El porcentaje es similar al que encontramos en Europa (17) y guarda relación con varios factores. El principal motivo suele ser la falta de información, tanto a nivel del paciente portador de FAVn como de la enfermería especialista en HD. Cada día se conoce mejor la importancia de realizar punción en escalera y hay más información tanto a nivel de guías clínicas (8-12) como a nivel divulgativo para los pacientes. Las guías multidisciplinares GEMAV dan claras recomendaciones al respecto y el manual del paciente renal pendiente de publicación en España aportará información gráfica y audiovisual sobre los tipos de punción y las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas. El otro gran factor es el del dolor asociado a las primeras punciones, el paciente prefiere que se pinche cerca de donde se canalizó la FAVn en la última sesión porque la zona de la piel ya está acostumbrada al dolor y saben que esa zona tiene menos riesgo de hematoma y complicaciones durante la sesión. Por todo ello, es fundamental que el paciente conozca las implicaciones de los distintos tipos de punción a largo plazo. Esta información debe ser dada desde la consulta de prediálisis y tanto el paciente como la

enfermería deben poner de su parte desde las primeras punciones, ya que si se comienza con punción en área y se van desarrollando aneurismas, la vena situada entre las dilataciones se profundiza, se hace menos accesible y puede resultar imposible pasar a la punción en escalera pasados unos meses desde el inicio de HD. Durante las visitas programadas del estudio, era frecuente que con la Ecografía Doppler se localizasen opciones de ampliar las zonas de punción, pero con frecuencia esta nueva indicación se aplicaba durante una o dos semanas y poco a poco se volvía a la tendencia de la punción en área de común acuerdo con el paciente al que le resultaba más cómodo.

En cualquier caso, el desarrollo de aneurismas, puede aparecer a pesar de realizar punción en escalera, especialmente en FAVn de largo tiempo de evolución e hiperdinámicas como demuestran los datos de este estudio. En sólo tres años de seguimiento objetivamos un crecimiento significativo de las dilataciones aneurismáticas a pesar de que gracias a la Ecografía Doppler fue posible ampliar las zonas de punción en algunos de los pacientes.

Aunque aún hay pocos datos, sabemos que las FAVn hiperdinámicas, habitualmente muy dilatadas, son poco deseables y pueden asociar complicaciones, no sólo relacionadas con los aneurismas sino también en relación con el aumento del gasto cardiaco y el impacto sobre factores anatómicos y hemodinámicos valorables en ecocardiograma (115,116).

La medida del Q_A puede resultar fundamental para decidir cuándo intervenir una FAVn hiperdinámica, ya sea disminuyendo el tamaño de los aneurismas con diferentes técnicas quirúrgicas o mediante el cierre parcial de la anastomosis con *banding* o plicatura de la vena (94,95, 99, 100, 101, 103, 119, 120).

Por último, es importante tener en cuenta la presencia de diabetes como posible factor protector del desarrollo de aneurismas, ya descrito previamente en la literatura (94,95). Es probable que en estos pacientes no tenga tanta importancia el tipo de punción realizada, algo que puede ser de mucha ayuda, ya que es frecuente que estos pacientes

tengan peores FAVn, de trayectos cortos y flujos bajos que precisen punción en área casi obligada.

Es fundamental realizar nuevos estudios, pero para ello, es imprescindible consensuar la nomenclatura utilizada para definir un aneurisma y así poder estudiar con datos objetivos su prevalencia y evolución, el riesgo de complicaciones y su tratamiento.

6.10 IMPACTO DE LOS RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO EN LAS GUÍAS CLÍNICAS Y APLICABILIDAD

Las guías clínicas publicadas con posterioridad al artículo de resultados finales de este ensayo clínico han tenido en gran consideración las evidencias aportadas por nuestro trabajo. Junto con los metanálisis, este EECC ha jugado un papel importante para que las Guías multidisciplinares GEMAV recomienden con un grado de evidencia alto la realización de la medida periódica del Q_A con métodos de vigilancia de segunda generación en FAVn (8).

Desde la publicación de las Guías en 2017, han proliferado los protocolos de vigilancia de segunda generación de la FAVn en todo el territorio nacional y se han impartido numerosos cursos de formación en Ecografía Doppler de la FAV y en utilización de dispositivos como el Transonic®.

La aportación de nuestro trabajo ha ayudado a situar la Ecografía Doppler como la primera herramienta diagnóstica ante una FAVn disfuncionante, dejando la fistulografía relegada a sólo aquellos casos en los que sea necesaria la angioplastia o aquellos otros en los que los resultados de la ecografía no hayan sido concluyentes (8).

Ha sido muy satisfactorio ver cómo a lo largo de los últimos años, se han ido incorporando los aparatos de Ecografía Doppler a las unidades de HD y se han ido formando equipos multidisciplinares de AV en los principales hospitales de España. Este mismo EECC contribuyó a la formación del equipo multidisciplinar del Hospital Gregorio

Marañón, que continúa día a día mejorando la calidad de vida de los pacientes en HD y aportando mejoras cuantificables en la realización y el seguimiento del AV (121).

Llama la atención que las Guías europeas publicadas en el año 2019, a pesar de incluir un análisis detallado de los metanálisis y de los resultados de este estudio y de asumir el probable beneficio de medir el QA de forma periódica, aún recomiendan la realización de nuevos EECs al respecto para poder sacar conclusiones definitivas (12).

Desde nuestro punto de vista y a la vista de los resultados de este EEC, los beneficios de medir el QA periódicamente con métodos de segunda generación son rotundos. Siguiendo las recomendaciones de nuestras Guías nacionales, su aplicación protocolizada en las unidades de diálisis permitirá detectar las FAVn en elevado riesgo de trombosis, interviniéndolas de forma precoz, evitando episodios de trombosis y disminuyendo el riesgo de pérdida definitiva del acceso.

6.11. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ENSAYO CLÍNICO

Fortalezas

- Se trata de un ensayo clínico con un adecuado tamaño muestral y un diseño robusto que combina las dos técnicas principales de monitorización. De esta forma evita gran parte de los sesgos de los ensayos clínicos previos en el campo de la monitorización de fístulas basada en la medida periódica del flujo de acceso.
- Tanto las pruebas con Transonic como las exploraciones ecográficas han sido realizadas con los mismos dispositivos que se han trasladado de un centro a otro.
- Todas las pruebas con Transonic han sido llevadas a cabo por la misma persona con la misma sistemática (Dra Aragoncillo) en los diferentes centros.
- Todas las ecografías han sido realizadas por dos exploradoras expertas en ecografía de acceso vascular en cada centro, con doble confirmación del flujo de

acceso. Una de las exploradoras se ha mantenido constante en todos los centros (Dra Aragoncillo).

Debilidades

- El diseño y la sistemática del ensayo clínico han impedido que se enmascare con simple o doble ciego. El estudio ha sido abierto y tanto los pacientes como sus médicos responsables sabían en que rama del ensayo se encontraba el paciente.
- No se ha podido controlar la temperatura de salas de exploración ecográfica en los diferentes centros del estudio, aunque las diferencias del calibre venoso provocadas por cambios de temperatura son mínimas en una FAVn.
- La exploración ecográfica se ha llevado a cabo en todos los casos durante la hora previa al inicio de la sesión de diálisis y la medida del Q_A con Transonic® siempre se ha hecho durante la primera hora de la sesión de HD correspondiente. Sin embargo, a lo largo del seguimiento, estas técnicas no siempre se han realizado el mismo día de la semana lo que podría implicar leves variaciones del flujo de acceso, especialmente en periodo largo de fin de semana.

7. CONCLUSIONES

- La medida trimestral del Q_A combinando Ecografía Doppler y Transonic® reduce el riesgo de Trombosis en FAVn.
- La medida trimestral del Q_A combinando Ecografía Doppler y Transonic® reduce el riesgo de pérdida definitiva del acceso en FAVn.
- La medida trimestral del Q_A combinando Ecografía Doppler y Transonic® es costo eficaz.
- La medida trimestral del Q_A combinando Ecografía Doppler y Transonic® permite reducir los días de Hospitalización relacionada con el acceso vascular y la necesidad de catéteres venosos centrales.
- La asociación de dos métodos de medida de Q_A , combinando un método dilucional con la Ecografía Doppler, aporta información complementaria y aumenta la eficacia para detectar aquellas FAVn en elevado riesgo de trombosis.
- El impacto hemodinámico de la estenosis es clave a la hora de diferenciar las estenosis que se van a beneficiar de intervención y las que deben ser seguidas de forma estrecha.
- La Ecografía Doppler presenta mayor sensibilidad que el método dilucional Transonic® para detectar las FAVn con elevado riesgo de trombosis.
- La combinación del método dilucional Transonic® con los parámetros de vigilancia de primera generación presenta una sensibilidad similar a la de la Ecografía Doppler.
- La prevalencia de aneurismas varía según la definición utilizada.
- El tiempo en hemodiálisis es un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas.
- Los aneurismas crecen de forma significativa a lo largo del tiempo.
- Las FAVn hiperdinámicas presentan más aneurismas y mayor crecimiento de los mismos a lo largo del tiempo.

Como conclusión final de nuestro estudio, podemos establecer que la utilización trimestral de Ecografía Doppler y Transonic® mejora la supervivencia asistida y secundaria de las fístulas arteriovenosas nativas de forma costo eficaz.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2013.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1.
3. Informe de Diálisis y Trasplante 2012. Registros Autonómicos de Enfermos Renales ONT. Registro Español de Enfermos Renales. www.senefro.org.
4. Lorenzo V, Perestelo L, Barroso M, Torres A, Nazco J. Economic evaluation of haemodialysis. Analysis of cost components based on patientspecific data. Nefrología 2010; 30(4):403-412.
5. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group Am J Kidney Dis. 2006;48 Suppl 1:S2.
6. Allon M, Robbin ML. Resolved: fistulas are preferred to grafts as initial vascular access for dialysis. Con. J Am Soc Nephrol 2008;19:1632-1633.
7. Besarab A, Asif A, Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Ravani P. The native arteriovenous fistula in 2007. Surveillance and monitoring. J Nephrol. 2007;20:656-667.
8. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monrós A, Del Pozo JL, Gruss E, Ramírez de Arellano M, Fontseré N, Arenas MD, Merino JL, García-Revilla J, Caro P, López-Espada C, Giménez-Gaibar A, Fernández-Lucas M, Valdés P, Fernández-Quesada F, de la Fuente N, Hernán D, Arribas P, Sánchez de la Nieta MD, Martínez MT, Barba Á; por el Grupo Español Multidisciplinar del Acceso Vascular (GEMAV). Spanish Clinical Guidelines on Vascular Access for Haemodialysis. Nefrologia. 2017 Nov;37 Suppl 1:1-191.
9. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. Am J Kidney Dis. 2006;48(Suppl 1): S176-273.
10. Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. EBPG on Vascular Access. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:S88-117.

11. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, et al; Society for VascularSurgery. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg.* 2008;48: 2S-25S.
12. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, Haage P, Hamilton G, Hedin U, Kamper L, Lazarides MK, Lindsey B, Mestres G, Pegoraro M, Roy J, Setacci C, Shemesh D, Tordoir JHM, van Loon M, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Lindholt J, Naylor R, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Esvs Guidelines Reviewers, Mohaupt M, Ricco JB, Roca-Tey R. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Jun;55(6):757-818
13. Sidawy AN, Gray R, Besarab A et al. Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. *J Vasc Surg* 2002 Mar;35(3):603-10
14. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, *et al.* Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:465-473.
15. Konner K, Nonnast-Daniel B, Ritz E. The arteriovenous fistula. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1669-1680.
16. Allon M. Current management of vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:786-800.
17. Parisotto MT, Schoder VU, Miriunis C, Grassmann AH, Scatizzi LP, Kaufmann P, Stopper A, Marcelli D. Cannulation technique influences arteriovenous fistula and graft survival. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):790-7.
18. Wong B, Muneer M, Wiebe N, Storie D, Shurraw S, Pannu N, et al Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:918-36.
19. Grudzinski A, Mendelssohn D, Pierratos A, Nesrallah G. A systematic review of buttonhole cannulation practices and outcomes. *Semin Dial.* 2013;26:465-75.
20. Besarab A. Access monitoring is worthwhile and valuable. *Blood Purif.* 2006;24:77-89.

21. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A: Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 7: 523–535, 1996
22. Lee H, Manns BJ, Taub K, Ghali WA, Dean S, Johnson D, Donaldson C: Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: The impact of dialysis modality and dialysis access. *Am J Kidney Dis* 40: 611–622, 2002.
23. Manns B, Tonelli M, Yilmaz S, et al. Establishment and maintenance of vascular access in incident hemodialysis patients: a prospective cost analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:201-209.
24. Sehgal AR, Dor A, Tsai AC. Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:1223-1231.
25. Jiménez-Almonacid P, Gruss E, Lasala M, Del Riego S, López G, Rueda JA, et al. Economic repercussions of implementing a protocol for urgent surgical repair of thrombosed arteriovenous fistulae. *Nefrologia*. 2014;34:377-82.
26. Schwab SJ. Assessing the adequacy of vascular access and its relationship to patient outcome. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:316-320.
27. Ibeas-Lopez J. Monitorización del acceso vascular. Quo vadis? *Nefroplus*. 2011;4:11-20.
28. Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int*. 1995;48:244-50.
29. Yarar D, Cheung AK, Sakiewicz P, Lindsay RM, Paganini EP, Steuer RR, et al. Ultrafiltration method for measuring vascular access flow rates during hemodialysis. *Kidney Int*. 1999;56:1129-35.
30. Lindsay RM, Blake PG, Malek P, Posen G, Martin B, Bradfield E. Hemodialysis access blood flow rates can be measured by a differential conductivity technique and are predictive of access clotting. *Am J Kidney Dis*. 1997;30:475-82.
31. Mercadal L, Hamani A, B.n. B, Petitclerc T. Determination of access blood flow from ionic dialysate: theory and validation. *Kidney Int*. 1999;56:1560-5.
32. Schneditz D, Wang E, Levin NW. Validation of hemodialysis recirculation and access blood flow measured by thermodilution. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:376-83.

33. Wjinen E, Van der Sande FM, Kooman JP, De Graaf T, Tordoir JH, Leunissen KM, et al. Measurement of hemodialysis vascular access flow using extracorporeal temperature gradients. *Kidney Int.* 2007;72:736-41.
34. Tiranathanagul K, Katavetin P, Injan P, Leelahavanichkul A, Techawathanawanna N, Praditpornsilpa K, et al. A novel simple hemoglobin dilution technique to measure hemodialysis vascular access flow. *Kidney Int.* 2008;73:1082-6.
35. Steuer RR, Miller DR, Zhang S, Bell DA, Leypoldt JK. Noninvasive transcutaneous determination of access blood flow rate. *Kidney Int.* 2001;60:284-91.
36. Magnasco A, Alloatti S, Martinoli C, Solari P. Glucose pump test: a new method for blood flow.
37. Merino JL, Teruel JL, Galeano C, Fernández Lucas M, Ocaña J Rivera M, et al. Medición del flujo del acceso vascular con dialisancia iónica. *Nefrología.* 2006;26:481-5.
38. Roca-Tey R, Samon R, Ibrik O, Gimenez I, Viladoms J. Measurement of vascular access blood flow rate during hemodialysis in 38 patients using the thermodilution technique. A comparative study with the Delta-H method. *Nefrología* 2008;28:447-52.
39. Ibeas J, Vallespin J. Ecografía del acceso vascular para hemodiálisis: conceptos teóricos y prácticos. *Criterios Nefrología Sup Ext.* 2012;3:21-35.
40. Sands JJ, Ferrell LM, Perry MA. The role of color flow Doppler ultrasound in dialysis access. *Seminars in Nephrology.* 2002;22:195-201.
41. Moreno Sánchez T, Martín Hervás C, Sola Martínez E, Moreno Rodríguez F. Valor de la Ecografía Doppler en la disfunción de los accesos vasculares periféricos para hemodiálisis. *Radiología.* 2014;56:420-8.
42. Ferring M, Claridge M, Smith SA, Wilkink T. Routine preoperative vascular ultrasound improves patency and use of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2236-4.
43. Georgiadis GS, Charalampidis DG, Argyriou C, Georgakarakos EI, Lazarides MK. The necessity for routine pre-operative ultrasound mapping before arteriovenous fistula creation: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49:600-5.

44. Tonelli M, James M, Wiebe N *et al.* Alberta Kidney Disease Network. Ultrasound monitoring to detect access stenosis in hemodialysis patients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51:630-640.
45. Casey ET, Murad MH, Rizvi AZ, *et al.* Surveillance of arteriovenous hemodialysis access: a systematic review and metaanalysis. *J Vasc Surg* 2008;48:48S-54S.
46. Muchayi T, Salman L, Tamariz LJ *et al.* A meta-analysis of randomized clinical trials assessing hemodialysis access thrombosis based on access flow monitoring: where do we stand? *Semin Dial* 2015;28(2):E23-9.
47. Ravani P, Quinn RR, Oliver MJ *et al.* Preemptive Correction of Arteriovenous Access Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67(3):446-60.
48. Kumber L, Karim J, Besarab A. Surveillance and monitoring of dialysis access. *Int J Nephrol.* 2012;2012:649735.
49. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Kim JK, Kim MJ, Song JH. Comparison of ultrasound scan blood flow measurement versus other forms of surveillance in the thrombosis rate of hemodialysis access: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(30)
50. Lee T, Ullah A, Allon M, Succop P, El-Khatib M, Munda R, Roy-Chaudhury P. Decreased cumulative access survival in arteriovenous fistulas requiring interventions to promote maturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:575-81.
51. Lee T, Tindni A, Roy-Chaudhury P. Improved cumulative survival in fistulas requiring surgical interventions to promote fistula maturation compared with endovascular interventions. *Semin Dial.* 2013;26:85-9.
52. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1112-27.
53. Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:332-9.
54. Long B, Brichart N, Lermusiaux P, Turmel-Rodrigues L, Artru B, Boutin JM, *et al.* Management of perianastomotic stenosis of direct wrist autogenous radial-cephalic arteriovenous accesses for dialysis. *J Vasc Surg.* 2011;53:108-14.

55. Fontseré N, Blasco M, Maduell F, Vera M, Arias-Guillén M, Herranz S, et al. Practical utility of on-line clearance and blood temperature monitors as noninvasive techniques to measure hemodialysis blood access flow. *Blood Purif.* 2011;31:1-8.
56. Badr B, Bories P, Marais R, Frat B, Seigneure B, Longlune N, et al. Transonic®, thermodilution, or ionic dialysance to manage vascular access: which method is best? *Hemodial Int.* 2014;18:127-35.
57. Roca-Tey R, Samon R, Ibrik O, Roda A, González-Oliva JC, Viladoms J. Study of arteriovenous fistula function by the temperature gradient method using the Twister™ device. *Nefrología.* 2012;32:172-9.
58. Fontseré N, Maduell F, Blasco M, Vera M, Arias M, Mestres G, et al. Thermodilution versus saline dilution method for vascular access blood flow measurement in high-flux and online hemodiafiltration. *J Vasc Access.* 2012;13:482-9.
59. Roca-Tey R, Rivas A, Samon R, Ibrik O, Viladoms J. Study of vascular access (VA) by color Doppler ultrasonography. Comparison between Delta-H and CDU methods in measuring VA blood flow rate. *Nefrología.* 2005;25:678-83.
60. Guedes-Marques M, Ibeas J, Botelho C, Maia P, Ponce P. Doppler ultrasound: a powerful tool for vascular access surveillance. *Semin Dial.* 2015;28:206-10.
61. Weitzel WF, Rubin JM, Leavey SF, Swartz RD, Dhingra RK, Messana JM. Analysis of variable flow Doppler hemodialysis access flow measurements and comparison with ultrasound dilution. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:935-40.
62. Schwarz C, Mitterbauer C, Boczula M, Maca T, Funovics M, Heinze G, et al. Flow monitoring: performance characteristics of ultrasound dilution versus color Doppler ultrasound compared with fistulography. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:539-45.
63. Lopot F, Nejedlý B, Sulkov S, Blaha J. Comparison of different techniques of hemodialysis vascular access flow evaluation. *Int J Artif Organs.* 2003;26:1056-63.
64. Lin CC, Chang CF, Chiou HJ, Sun YC, Chiang SS, Lin MW, et al. Variable pump flow-based Doppler ultrasound method: a novel approach to the measurement of access flow in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:229-36.
65. Fontseré N, Mestres G, Barrufet M, Burrel M, Vera M, Arias M, et al. Aplicación práctica de la termodilución frente a la ecografía- Doppler en la medición del flujo del acceso vascular. *Nefrología.* 2013;33:325-32.

66. Sacquépée M, Tivollier JM, Doussy Y, Quirin N, Valéry JC, Cantin JF. Comparison of different techniques of hemodialysis vascular access flow evaluation: blood temperature monitoring thermodilution. *Nephrol Ther.* 2012 Apr;8(2):96-100.
67. A. Besarab, K. L. Sullivan, R. Ross, and M. J. Moritz, "The utility of intra-access pressure monitoring in detecting and correcting venous outlet stenoses prior to thrombosis," *Kidney International*, vol. 47, no. 5, pp. 1364–1373, 1995.
68. Tessitore N, Bedogna V, Poli A, Mantovani W, Lipari G, Baggio E, Mansueto G, Lupo A. Adding access blood flow surveillance to clinical monitoring reduces thrombosis rates and costs, and improves fistula patency in the short term: a controlled cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Nov;23(11):3578-84.
69. McCarley P, Wingard RL, Shyr Y, Pettus W, Hakim RM, Ikizler TA. Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs. *Kidney Int.* 2001;60:1164-1172.
70. H. Hoeben, A. K. Abu-Alfa, R. F. Reilly, J. E. Aruny, K. Bouman, and M. A. Perazella, "Vascular access surveillance evaluation of combining dynamic venous pressure and vascular access blood flow measurements," *American Journal of Nephrology*, vol. 23, no. 6, pp. 403–408, 2003.
71. R. E. May, J. Himmelfarb, M. Yenicesu et al., "Predictive measures of vascular access thrombosis," *Kidney International*, vol. 52, no. 6, pp. 1656–1662, 1997.
72. E. Wang, D. Schneditz, C. Nepomuceno et al., "Predictive value of access blood flow in detecting access thrombosis," *ASAIO Journal*, vol. 44, no. 5, pp. M555–M558, 1998.
73. G. McDougal and R. Agarwal, "Clinical performance characteristics of hemodialysis graft monitoring," *Kidney International*, vol. 60, no. 2, pp. 762–766, 2001.
74. Sands JJ, Jabyac PA, Miranda CL, Kapsick BJ. Intervention based on monthly monitoring decreases hemodialysis access thrombosis. *ASAIO J.* 1999;45:147-150.
75. Polkinghorne KR, Lau KK, Saunder A, Atkins RC, Kerr PG. Does monthly native arteriovenous fistula blood-flow surveillance detect significant stenosis - a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2498-2506.
76. Roca-Tey R, Samon Guasch R, Ibrik O, García-Madrid C, Herranz JJ, García-González L y Viladoms Guerra J. Monitorización del acceso vascular mediante la determinación del flujo sanguíneo durante la hemodiálisis por el método de ultrafiltración. Estudio prospectivo de 65 pacientes. *Nefrología Vol. XXIV. Número 3.* 2004. 246-252

77. Scaffaro LA, Bettio JA, Cavazzola SA, et al. Maintenance of hemodialysis arteriovenous fistulas by an interventional strategy: clinical and duplex ultrasonographic surveillance followed by transluminal angioplasty. *J Ultrasound Med.* 2009;28:1159-1165.
78. Tessitore N, Mansueto G, Bedogna V, et al. A prospective controlled trial on effect of percutaneous transluminal angioplasty on functioning arteriovenous fistulae survival. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1623-1627.
79. Tessitore N, Lipari G, Poli A, et al. Can blood flow surveillance and pre-emptive repair of subclinical stenosis prolong the useful life of arteriovenous fistulae? A randomized controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2325-2333.13.
80. Tessitore N, Bedogna V, Poli A, et al. Should current criteria for detecting and repairing arteriovenous fistula stenosis be reconsidered? Interim analysis of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:179-187.
81. Malik J, Slavikova M, Svobodova J, Tuka V. Regular ultrasonographic screening significantly prolongs patency of PTFE grafts. *Kidney Int.* 2005;67:1554-1558.
82. Mayer DA, Zingale RG, Tsapogas MJ. Duplex scanning of expanded polytetrafluoroethylene dialysis shunts: Impact on patient management and graft survival. *Vasc Surg.* 1993;27:647-658.
83. Lumsden AB, MacDonald MJ, Kikeri D, Cotsonis GA, Harker LA, Martin LG. Prophylactic balloon angioplasty fails to prolong the patency of expanded polytetrafluoroethylene arteriovenous grafts: results of a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 1997;26:382-390.
84. Smits JH, van der Linden J, Hagen EC, et al. Graft surveillance: venous pressure, access flow, or the combination? *Kidney Int.* 2001;59(4):1551-1558.
85. Moist LM, Churchill DN, House AA, et al. Regular monitoring of access flow compared with monitoring of venous pressure fails to improve graft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2645- 2653.
86. Ram SJ, Work J, Caldito GC, Eason JM, Pervez A, Paulson WD. Randomized controlled trial of blood flow and stenosis surveillance of hemodialysis grafts. *Kidney Int.* 2003;64:272-280.

87. Robbin ML, Oser RF, Lee JY, Heudebert GR, Mennemeyer ST, Allon M: Randomized comparison of ultrasound surveillance and clinical monitoring on arteriovenous graft outcomes. *Kidney Int.* 2006;69:730-735.
88. Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS. Randomized controlled trial of prophylactic repair of hemodialysis arteriovenous graft stenosis. *Kidney Int.* 2004;66:390-398.
89. Spivack DE, Kelly P, Gaughan JP, van Bemmelen PS. Mapping of superficial extremity veins: normal diameters and trends in a vascular patient-population. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(2):190-194.
90. Shenoy S. Surgical anatomy of upper arm: what is needed for AVF planning. *J Vasc Access.* 2009;10(4):223-232.
91. Balaz P, Björck M. True aneurysm in autologous hemodialysis fistulae; definitions, classification and indications for treatment. *J Vasc Access.* 2015 Nov-Dec;16(6):446-53.
92. Jankovic A, Donfrid B, Adam J, Ilic M, Djuric Z, Damjanovic T, Popovic J, Popovic G, Radojicic Z, Dimkovic N. Arteriovenous fistula aneurysm in patients on regular hemodialysis: prevalence and risk factors. *Nephron Clin Pract.* 2013;124(1-2):94-8
93. Mudoni A, Cornacchiari M, Gallieni M, Guastoni C, McGrogan D, Logias F, et al. Aneurysms and pseudoaneurysms in dialysis access. *Clin Kidney J.* 2015;8:363-7.
94. Mestres G, Fontserè N, Yugueros X, Tarazona M, Ortiz I, Riambau V. Aneurysmal degeneration of the inflow artery after arteriovenous access for hemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48:592-6.
95. Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. *J Vasc Surg.* 2008;48(5)(Suppl):55S-80S.
96. Vesely TM. Vascular access terminology. *Semin Dial.* 2007;20(4):372, author reply 372-373.
97. Rajput A, Rajan DK, Simons ME, et al. Venous aneurysms in autogenous hemodialysis fistulas: is there an association with venous outflow stenosis. *J Vasc Access.* 2013;14(2):126-130.
98. Berard X, Brizzi V, Mayeux S, Sassoust G, Biscay D, Ducasse E, Bordenave L, Corpataux JM, Midy D. Salvage treatment for venous aneurysm complicating

- vascular access arteriovenous fistula: use of an exoprosthesis to reinforce the vein after aneurysmorrhaphy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(1):100-106.
99. Pasklinsky G, Meisner RJ, Labropoulos N, et al. Management of true aneurysms of hemodialysis access fistulas. *J Vasc Surg.* 2011;53(5):1291-1297.
 100. Rokosny S, Balaz P, Wohlfahrt P, Palous D, Janoušek L. Reinforced aneurysmorrhaphy for true aneurysmal haemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(4):444-450.
 101. Karatepe C, Yetim TD. Treatment of aneurysm of hemodialysis access arteriovenous fistula. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;19(4):566-569.
 102. Salahi H, Fazelzadeh A, Mehdizadeh A, Razmkon A, Malek- Hosseini SA. Complications of arteriovenous fistula in dialysis patients. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1261-1264.
 103. Georgiadis GS, Lazarides MK, Panagoutsos SA, Kantartzi KM, Lambidis CD, Stamos DN, et al. Surgical revision of complicated false and true vascular access-related aneurysms. *J Vasc Surg.* 2008;47:1284-91.
 104. Paulson WD, Ram SJ, Birk CG et al. Does blood flow accurately predict thrombosis or failure of hemodialysis synthetic grafts? A meta-analysis. *Am J KidneyDis* 1999; 34: 478–485
 105. Besarab A. Access monitoring is worthwhile and valuable. *Blood Purif.* 2006;24(1):77-89.
 106. Paulson WD, Moist L, Lok CE. Vascular access surveillance: an ongoing controversy. *Kidney Int.* 2012 Jan;81(2):132-42.
 107. Tessitore N, Bedogna V, Verlato G, Poli A. The rise and fall of access blood flow surveillance in arteriovenous fistulas. *Semin Dial.* 2014 Mar;27(2):108-18.
 108. Malik J, Kudlicka J, Novakova L, Adamec J, Malikova H, Kavan J. Surveillance of arteriovenous accesses with the use of duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 7:S28-32.
 109. Tessitore N, Poli A. Pro: Vascular access surveillance in mature fistulas: is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jul 1;34(7):1102-1106.
 110. Moist L, Lok CE. Con: Vascular access surveillance in mature fistulas: is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jul 1;34(7):1106-1111.
 111. Chang CJ, Ko PJ, Hsu LA et al. Highly increased cell proliferation activity in the restenotic hemodialysis vascular access after percutaneous transluminal angioplasty: implication in prevention of restenosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 74–84.

112. Tonelli M, Jhangri GS, Hirsch DJ et al. Best threshold for diagnosis of stenosis or thrombosis within six months of access flow measurement in arteriovenous fistulae. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3264–3269
113. Tonelli M, Klarenbach S, Jindal K et al. Economic implications of screening strategies in arteriovenous fistulae. *Kidney Int* 2006; 69: 2219–2226
114. Paulson WD, Ram SJ, Birk CG, Zapczynski M, Martin SR, Work J. Accuracy of decrease in blood flow in predicting hemodialysis graft thrombosis. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jun;35(6):1089-95.
115. Malik J. Heart disease in chronic kidney disease - review of the mechanisms and the role of dialysis access. *J Vasc Access.* 2018 Jan;19(1):3-11
116. Basile C, Vernaglione L, Casucci F, Libutti P, Lisi P, Rossi L, Vigo V, Lomonte C. The impact of haemodialysis arteriovenous fistula on haemodynamic parameters of the cardiovascular system. *Clin Kidney J.* 2016 Oct;9(5):729-34
117. Dossabhoy NR, Ram SJ, Nassar R, Work J, Eason JM, Paulson WD. Stenosis surveillance of hemodialysis grafts by duplex ultrasound reduce hospitalizations and cost of care. *Semin Dial.* 2005 Nov-Dec;18(6):550-7.
118. McCarley P, Wingard RL, Shyr Y, Pettus W, Hakim RM, Ikizler TA. Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs. *Kidney Int.* 2001 Sep;60(3):1164-72.
119. Miller GA, Goel N, Friedman A, Khariton A, Jotwani MC, Savransky Y, et al. The MILLER banding procedure is an effective method for treating dialysis-associated steal syndrome. *Kidney Int.* 2010;77:359-66.
120. Inston N, Mistry H, Gilbert J, Kingsmore D, Raza Z, Tozzi M, Azizzadeh A, Jones R, Deane C, Wilkins J, Davidson I, Ross J, Gibbs P, Huang D, Valenti D. Aneurysms in vascular access: state of the art and future developments. *J Vasc Access.* 2017 Nov 17;18(6):464-472.
121. Aragoncillo Saucó I, Ligeró Ramos JM, Vega Martínez A, Morales Muñoz ÁL, Abad Estébanez S, Macías Carmona N, Ruiz Chiriboga D, García Pajares R, Cervera Bravo T, López-Gómez JM, Manzano Grossi S, Menéndez Sánchez E, Ríos Gómez J, García Prieto AM, Linares Grávalos T, García Boyano F, Reparaz Asensio LM, Albalade Ramón M, de Sequera Ortiz P, Gil Casares B, Ampuero Mencía J, Castellano S, Martín Pérez B, Conty JLM, Santos García A, Luño Fernández J. Vascular Access clinic results before and after implementing a multidisciplinary approach adding routine Doppler ultrasound. *Nefrología.* 2018 Nov - Dec;38(6):616-621.

9.3 ANEXO1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

Versión 3. 19 de Marzo de 2012.

TITULO “EFICACIA DE LAS TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN Y VIGILANCIA DE SEGUNDA GENERACIÓN PARA PREVENIR LA TROMBOSIS Y AUMENTAR LA SUPERVIVENCIA DE FISTULAS ARTERIOVENOSAS AUTÓLOGAS”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Antonio Cirugeda Garcia. Médico adjunto del Hospital Infanta Sofía de Madrid.

Estudio abierto, prospectivo, controlado, aleatorizado y multicéntrico en grupos paralelos que compara el uso de métodos de vigilancia de segunda generación con el uso exclusivo de métodos clásicos de monitorización y vigilancia.

Hospital coordinador: Hospital Infanta Sofía de Madrid.

Hospitales y centros participantes: Hospital Infanta Sofía de Madrid, Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Centro de diálisis “Dialcentro” Madrid, Centro de diálisis “Los Enebro” de Madrid y Clínica “La Fuensanta” de Madrid.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación de tipo experimental (ensayo clínico) en el que se le invita a participar.

El estudio se titula “Eficacia de las técnicas de monitorización y vigilancia de segunda generación para prevenir la trombosis y aumentar la supervivencia asistida de fistulas arteriovenosas autólogas” y en su caso se lleva a cabo en el

Hospital.....por el

Dr/a.....cuyo teléfono es.....

Si decide participar en el estudio, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que necesite para comprender los detalles del mismo. Si así lo desea, puede llevarse el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de opinión retirando el consentimiento informado en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

Se considera que aproximadamente 200 pacientes portadores de fístulas arteriovenosas autólogas de cinco centros hospitalarios y unidades de diálisis de la Comunidad de Madrid participen en el estudio.

Objetivos del estudio.

Como sabe el cuidado y la vigilancia de la fístula arteriovenosa son fundamentales para asegurar una diálisis adecuada. En la práctica clínica diaria en la unidad de hemodiálisis disponemos de una serie de parámetros que nos ayudan a saber si su fístula arteriovenosa está funcionando de forma adecuada. Entre ellos destacan la exploración física, los posibles

problemas de punción, hematomas (cardenales) o dificultad para coagular (dejar de sangrar una vez retiradas las agujas), además de una serie de datos que obtenemos a través de la máquina de diálisis y de los análisis mensuales y trimestrales. Cuando sospechamos que una fístula arteriovenosa está empezando a fallar se indica la realización de una prueba diagnóstica llamada fistulografía en la que se obtienen imágenes del trayecto de la arteria y la vena y se valora la presencia de posibles zonas estrechas que se pueden reparar, a veces con el mismo procedimiento realizando una dilatación o en otras ocasiones mediante cirugía.

A lo largo de los últimos años han ido apareciendo nuevas técnicas de diagnóstico no invasivas, es decir que no implican ningún pinchazo ni riesgo para el paciente en su realización y que podrían utilizarse para diagnosticar de forma precoz una disfunción de la fístula arteriovenosa, pudiendo reparar una estenosis (estrechez) y evitando una posible trombosis de la fístula.

Entre estos métodos destacan dos que utilizaremos en este estudio:

1. **La Ecografía Doppler**, que consiste en hacer un estudio de la fístula arteriovenosa mediante ultrasonidos. Se aplica un gel en la piel encima de la fístula y utilizando una sonda de ultrasonidos podemos ver la imagen de la fístula en una pantalla, pudiendo realizar cálculos sobre el flujo de sangre y pudiendo detectar posibles estrecheces. La Ecografía Doppler se debe realizar de forma programada **cada tres meses antes de la sesión de diálisis** y raramente, solo si se detecta algún dato anómalo con menor periodicidad, cada mes o mes y medio. Esta exploración carece de riesgos para el paciente y tiene una duración media de **unos 20 minutos**.
2. **Método de dilución ultrasónica Transonic®**. Este método consiste en la utilización de sondas de ultrasonidos que se unen a las líneas de la máquina de diálisis y que permiten calcular el flujo de la fístula de hemodiálisis durante la sesión. Esta exploración no entraña riesgos para el paciente y debe ser realizada **cada mes y medio, durante la primera media hora de la sesión de diálisis** con una duración estimada de 5 a 7 minutos. Esta exploración no afecta a la duración habitual de su sesión de hemodiálisis.

El objetivo principal de este estudio es demostrar que la incorporación de estas dos técnicas de diagnóstico de posible disfunción del acceso vascular puede ser beneficiosa a la hora de detectar de forma precoz una posible estenosis (estrechez) del acceso vascular.

Aunque estos métodos han tenido resultados positivos en los llamados estudios observacionales, aún no han demostrado una clara eficacia en los estudios experimentales, probablemente porque disponemos de pocos estudios y con un número pequeño de pacientes. Estos estudios experimentales son necesarios para poder saber si estas técnicas son realmente útiles y en caso de serlo incorporar definitivamente su uso en las unidades de diálisis.

Al tratarse de un estudio experimental el diseño del estudio es aleatorizado, es decir, que en el momento de su inclusión en el estudio usted quedará asignado bien al grupo de pacientes que recibiría estas técnicas adicionales además de las habituales o al grupo de pacientes en el que se mantuvieran sólo las técnicas de monitorización y vigilancia clásicas.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de personas invitadas a participar depende de unos criterios que están escritos en el protocolo de investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población que responderá al interrogante de la investigación. En este caso están invitados a participar todos los pacientes estables en hemodiálisis con una fístula arteriovenosa autóloga (no protésica)

que no haya tenido problemas en los últimos tres meses. Usted es invitado a participar porque cumple esos criterios. Se espera que participen 200 pacientes en el estudio.

¿En qué consiste mi participación?

La participación en este estudio implica la recogida de una serie de datos personales (edad, sexo, medicación habitual, otras enfermedades, etc...), así como datos sobre su enfermedad renal, pauta de diálisis y controles analíticos habituales. Estos datos se guardan y analizan en un ordenador en el que no figura el nombre del paciente, sino que este queda identificado a través de un código numérico, con la finalidad de mantener la confidencialidad (ver apartado de “confidencialidad de mis datos”).

El estudio no modificará en absoluto a sus controles analíticos habituales, su pauta de diálisis o su tratamiento farmacológico.

En el caso de que resulte asignado al grupo control, no se modificará en absoluto su práctica clínica habitual.

En el caso de que resulte asignado al grupo de estudio con estas técnicas la única diferencia con su diálisis habitual será la realización periódica de Ecografía Doppler cada tres meses (Con unos 20 minutos de duración antes del comienzo de la sesión de diálisis) y Transonic® cada 6 semanas (tiene lugar durante la sesión de diálisis, a lo largo de la primera media hora y no implica modificación alguna en la pauta de diálisis ni en la duración de la sesión). Además se modificaría la práctica clínica habitual en caso de encontrar alteraciones con estas pruebas de diagnóstico en cuyo caso se indicaría la realización de una fistulografía con la finalidad de poder confirmar y en algunos casos reparar una posible estrechez (ver posibles riesgos).

Posibles beneficios.

No se espera que usted obtenga un beneficio directo por participar en el estudio. Se desconoce si la utilización de estas herramientas diagnósticas es realmente beneficiosa y por eso se quiere investigar. El único beneficio buscado es descubrir su utilidad, con la esperanza de que en el futuro tenga aplicación en la detección precoz de disfunción de las fistulas arteriovenosas y por tanto permita aumentar la supervivencia de las fístulas.

Posibles riesgos.

Si se detecta una disfunción patente con estas técnicas de diagnóstico se indicará la realización de una fistulografía. Antes de realizar una fistulografía siempre se le dará al paciente el consentimiento informado donde figuran de forma detallada los posibles riesgos de la intervención y la realización de la prueba quedará supeditada a que el paciente esté conforme y por tanto firme el consentimiento. Esta fistulografía puede permitir resolver una estenosis (estrechez) en caso de haberla pero conlleva los riesgos propios de cualquier procedimiento endovascular entre los que destaca el riesgo de alergia al contraste yodado y la hemorragia.

¿Qué pasa con el embarazo y la lactancia?

Al tratarse de técnicas de diagnóstico no existe contraindicación para participar en el estudio durante el embarazo o la lactancia. Sólo en el caso de necesidad de realizar una fistulografía con administración de contraste yodado se realizará una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil, ya sea en el grupo control o en el grupo de estudio, en caso de ser positiva la paciente saldrá del estudio y continuará el estudio de su fístula con los métodos de diagnóstico adecuados durante la gestación.

¿Qué alternativas a estas técnicas de diagnóstico existen?

Las demás técnicas de diagnóstico de disfunción del acceso vascular, llamados parámetros de vigilancia y monitorización clásicos, son los que hemos mencionado anteriormente en “objetivos del estudio”, fundamentalmente la exploración física, parámetros analíticos, datos de presiones y flujo que obtenemos de la máquina de diálisis y los derivados de las complicaciones durante la punción y coagulación. Estos métodos se seguirán aplicando en ambos grupos de pacientes a lo largo de todo el estudio, ya que han demostrado su utilidad y servirán de información complementaria a los métodos de diagnóstico usados en el grupo de estudio.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. También podrá recibir los resultados de las pruebas que se practiquen si así lo solicita.

¿Se publicarán los datos de este estudio?

Los resultados de este estudio serán publicados en publicaciones científicas, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Solo el equipo investigador, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir información a terceros de tal forma que los enfermos participantes no puedan ser identificados. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Se contempla la posibilidad de que personal autorizado de las autoridades sanitarias realicen una auditoria del estudio para comprobar que se esta realizando de forma correcta desde el punto de vista ético y científico, siempre dentro de la más estricta confidencialidad.

En cualquier momento el paciente podrá ejercer los llamados derechos “ARCO”, definidos como acceso a sus datos, rectificación de aquellos que resulten inexactos o incompletos, cancelación o supresión de aquellos datos que se consideren inadecuados o excesivos y oposición, considerada como derecho del participante a negarse a que se lleve a cabo el análisis de sus datos de carácter personal.

Seguro de responsabilidad civil.

Se ha contratado un Seguro de Responsabilidad civil con la compañía aseguradora “HDI Hannover Internacional” y con número de póliza 130/002/001666 con la finalidad de cubrir cualquier complicación relacionada con el estudio.

Participación voluntaria.

Los cuidados médicos son un derecho del paciente, independientemente de su participación en el estudio. Recuerde que puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se ruega encarecidamente que exponga cualquier problema que surja a lo largo del estudio. El abandono del estudio no condicionara en absoluto los cuidados médicos que precise en el futuro.

Información adicional

No dude en recabar cualquier información adicional o en hablar con su médico (Dr., cuyo teléfono de contacto es) para aclarar cualquier duda, tanto al inicio del estudio como en cualquier momento a lo largo del mismo

Muchas gracias por su participación.

Participante:

Nombre:

Apellidos:

Fecha:

Firma:

Médico responsable:

Nombre:

Apellidos:

Número de colegiado:

Fecha:

Firma:

9.4 ANEXO 2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

HOJA DE FILIACIÓN Y DATOS BASALES.

- Nombre y Apellidos:
- Fecha de nacimiento:
- Número de historia clínica:
- Número asignado de paciente:
- Sexo V/M.
- Peso: Talla: IMC:
- Fecha de firma de Consentimiento informado:
- Presencia de criterios de inclusión y ausencia de criterios de exclusión: Si/No.
- Etiología de la enfermedad renal crónica:
- Medicación concomitante:
 1. Antiagregación Si/No. Doble antiagregación Si/No
 2. Anticoagulación Si/No. Pentoxifilina Si/No
 3. Estatinas Si/No
 4. Resto de la medicación: Número de antihipertensivos:
- Comorbilidad:
 1. DM: Si/No.
 2. HTA: Si/No.
 3. DL: Si/No.
 4. Índice de Charlson:
- Fecha de inicio en hemodiálisis:
- Tipo de FAV autóloga actual:
- Fecha de realización de la FAV autóloga actual:
- Fecha de punción de FAV autóloga actual:
- Intervenciones, cirugías y episodios de trombosis de FAV
- FAV previas:
- Catéteres previos:

DATOS RECOGIDOS EN CADA SESIÓN DE HEMODIÁLISIS (DETECCIÓN DE ALARMAS)

FICHA AV. Nombre y apellidos:

.....NºHistoria.....

Fecha sesión de HD:

Enfermer@ (Iniciales):

Monitor:

EF Normal Si/No	Dificultad punción Si/No	Hematoma Si/No	Extravasación Si/No	Coagulación Normal Si/No
QB Efectivo Inical:.....ml/min	PV inicial: mmHg	PA inicial: mmHg	TA inicial/.....mmHg	K inicial:..... K final:.....
QB Efectivo Final:ml/min	PV final: mmHg	PA final: mmHg	TA final/.....mmHg	Ktv final:

Observaciones:.....
.....
.....

DATOS RECOGIDOS EN CADA REALIZACIÓN DE ECOGRAFÍA DOPPLER

- Nº DE PACIENTE: _____
- CENTRO: _____ Nº DE HISTORIA: _____
- Fecha de realización de Ecografía: _____
- Programada/Urgente
- Tipo de FAV: _____

Arteria humeral:

- Exploración transversal y longitudinal: Normal Si/No. Diámetro: _____ cm
Observador 1: Flujo 1: _____ ml/min. Flujo 2 : _____ ml/min.
Observador 2: Flujo 1: _____ ml/min. Flujo 2: _____ ml/min.
Flujo medio: _____ ml/min.
- Observaciones:

Arteria radial:

- Exploración transversal y longitudinal: Normal Si/No. Diámetro: _____ cm
- Observaciones:

Vena Cefálica / Basílica:

- Exploración transversal y longitudinal: Normal Si/No. Diámetro: _____ cm
- Observaciones:

Anastomosis:

- VPS: _____ ml/min
- VPS arteria preanastomótica: _____ ml/min
(Sólo medir en caso de VPS superior a 400 cm/Sg en anastomosis)
- Observaciones:

- Estenosis Si/No:
- Descripción de localización y morfología:
- Porcentaje de reducción del calibre del vaso: _____ %
- Velocidad pico sistólica en estenosis: _____ ml/min
- Velocidad pico sistólica pre-estenosis: _____ ml/min
- Ratio de velocidades (pre-estenosis/región estenótica):
- Estenosis hemodinámicamente significativa: SI/NO
- Hematoma Si/NO
- Aneurismas SI/NO
- Pseudoaneurismas: SI/NO
- Trombosis SI/NO
- Robo: SI/NO
- **Otras observaciones:**

DATOS RECOGIDOS EN CADA REALIZACIÓN DE TRANSONIC®

Nº DE PACIENTE: _____

CENTRO: _____ Nº DE HISTORIA:

- Fecha de realización de Transonic®:
- Programado/Urgente
- Tipo de FAV: _____
- QA:ml/min.
- QB:.....ml/min.
- Recirculación:.....%.

DATOS RELACIONADOS CON COSTES

- Ingresos hospitalarios relacionados con AV.- Motivo de ingreso y duración de la estancia hospitalaria.
- Realización de Fistulografías diagnósticas
- Realización de Angioplastia transluminal percutanea
- Realización de Cirugías (Reparación o nuevo acceso. Tipo de Intervención)
- Episodios de Trombosis.- Trombectomia y evolución tras trombectomía.

The impact of access blood flow surveillance on reduction of thrombosis in native arteriovenous fistula: a randomized clinical trial

Inés Aragoncillo^{1,2}, Yésika Amézquita², Silvia Caldés¹, Soraya Abad³, Almudena Vega³, Antonio Cirugeda¹, Cristina Moratilla², José Ibeas⁴, Ramón Roca-Tey⁵, Cristina Fernández⁶, Borja Quiroga³, Ana Blanco⁷, Maite Villaverde⁷, Caridad Ruiz⁷, Belén Martín⁸, Asunción M. Ruiz⁸, Jara Ampuero⁸, Juan M. López-Gómez³, Fernando de Alvaro¹

¹ Nephrology Unit, Hospital Infanta Sofía, Madrid - Spain

² Clínica Fuensanta, Hemodialysis Unit, Madrid - Spain

³ Nephrology Unit, Hospital Gregorio Marañón, Madrid - Spain

⁴ Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Hospital de Sabadell, Barcelona - Spain

⁵ Nephrology Unit, Hospital de Mollet, Mollet del Vallès, Barcelona - Spain

⁶ Preventive Medicine Unit, Hospital Clínico, Madrid - Spain

⁷ Clínica Dialcentro, Hemodialysis Unit, Madrid - Spain

⁸ Clínica Los Enebros, Hemodialysis Unit, Madrid - Spain

Juan M. López-Gómez and Fernando de Alvaro contributed equally to this work

ABSTRACT

Purpose: The usefulness of access blood flow (Q_A) measurement is an ongoing controversy. Although all vascular access (VA) clinical guidelines recommend monitoring and surveillance protocols to prevent VA thrombosis, randomized clinical trials (RCTs) have failed to consistently show the benefits of Q_A -based surveillance protocols. We present a 3-year follow-up multicenter, prospective, open-label, controlled RCT, to evaluate the usefulness of Q_A measurement using Doppler ultrasound (DU) and ultrasound dilution method (UDM), in a prevalent hemodialysis population with native arteriovenous fistula (AVF).

Methods: Classical monitoring and surveillance methods are applied in all patients, the control group ($n = 98$) and the Q_A group ($n = 98$). Besides this, DU and UDM are performed in the Q_A group every three months. When Q_A is under 500 ml/min or there is a >25% decrease in Q_A the patient goes for fistulography, surgery or close clinical/surveillance observation. Thrombosis rate, assisted primary patency rate, primary patency rate and secondary patency rate are measured.

Results: After one-year follow-up we found a significant reduction in thrombosis rate (0.022 thrombosis/patient/year at risk in the Q_A group compared to 0.099 thrombosis/patient/year at risk in the control group [$p = 0.030$]). Assisted primary patency rate was significantly higher in the Q_A group than in control AVF (hazard ratio [HR] 0.23, 95% confidence interval [CI] 0.05-0.99; $p = 0.030$). In the Q_A group, the numbers undergoing angioplasty and surgery were higher but with no significant difference in non-assisted primary patency rate (HR 1.41, 95% CI 0.72-2.84; $p = 0.293$). There was a non-significant improvement in secondary patency rate in the Q_A group (HR 0.510, 95% CI 0.17-1.50; $p = 0.207$).

Conclusions: The measurement of Q_A combining DU and UDM shows a reduction in thrombosis rate and an increased assisted primary patency rate in AVF after one-year follow-up.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02111655.

Keywords: Access blood flow, Doppler ultrasound, Hemodialysis, Thrombosis, Vascular access

Accepted: July 1, 2015

Published online: September 18, 2015

Corresponding author:

Inés Aragoncillo
Nephrology Unit, Hospital Infanta Sofía
P. Europa 34
San Sebastian de los Reyes
Madrid 28702, Spain
inesiglia@hotmail.com

Introduction

A correct functioning vascular access (VA) is needed to reach an optimal dialysis adequacy (1). Native arteriovenous fistula (AVF) has proved to be superior compared to the use of arteriovenous polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts and central venous catheters (2, 3).

Stenosis is the main cause of AVF failure but not all stenoses lead to thrombosis and not all thromboses come from a previous stenosis (3-6). An irreparable AVF thrombosis usually

Adding access blood flow surveillance reduces thrombosis and improves arteriovenous fistula patency: a randomized controlled trial

Inés Aragoncillo^{1,2}, Soraya Abad¹, Silvia Caldés³, Yésika Amézquita³, Almudena Vega¹, Antonio Cirugeda³, Cristina Moratilla², José Ibeas⁴, Ramón Roca-Tey⁵, Cristina Fernández⁶, Nicolás Macías¹, Borja Quiroga⁷, Ana Blanco⁸, Maite Villaverde⁸, Caridad Ruiz⁸, Belén Martín⁹, Asunción M. Ruiz⁹, Jara Ampuero⁹, Fernando de Alvaro³, Juan M. López-Gómez¹

¹Nephrology Unit, Hospital Gregorio Marañón, Madrid - Spain

²Clínica Fuensanta, Hemodialysis Unit, Madrid - Spain

³Nephrology Unit, Hospital Infanta Sofía, Madrid - Spain

⁴Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Hospital de Sabadell, Barcelona - Spain

⁵Nephrology Unit, Hospital de Mollet, Mollet del Vallès, Barcelona - Spain

⁶Preventive Medicine Unit, Hospital Clínico, Madrid - Spain

⁷Hospital Universitario La Princesa, Madrid - Spain

⁸Clínica Dialcentro, Hemodialysis Unit, Madrid - Spain

⁹Clínica Los Enebros, Hemodialysis Unit, Madrid - Spain

ABSTRACT

Purpose: Stenosis is the main cause of arteriovenous fistula (AVF) failure. It is still unclear whether surveillance based on vascular access blood flow (Q_A) enhances AVF function and longevity.

Methods: We conducted a three-year follow-up randomized, controlled, multicenter, open-label trial to compare Q_A -based surveillance and pre-emptive repair of subclinical stenosis with standard monitoring/surveillance techniques in prevalent mature AVFs. AVFs were randomized to either the control group (surveillance based on classic alarm criteria; $n = 104$) or to the Q_A group (Q_A measured quarterly using Doppler ultrasound [*M-Turbo*®] and ultrasound dilution [*Transonic*®] added to classic surveillance; $n = 103$).

The criteria for intervention in the Q_A group were: 25% reduction in Q_A , $Q_A < 500$ mL/min or significant stenosis with hemodynamic repercussion (peak systolic velocity [PSV] more than 400 cm/sc or PSV pre-stenosis/stenosis higher than 3).

Results: At the end of follow-up we observed a significant reduction in the thrombosis rate in the Q_A group (0.025 thrombosis/patient/year in the Q_A group vs. 0.086 thrombosis/patient/year in the control group [$p = 0.007$]). There was a significant improvement in the thrombosis-free patency rate (HR, 0.30; 95% CI, 0.11-0.82; $p = 0.011$) and in the secondary patency rate in the Q_A group (HR, 0.49; 95% CI, 0.26-0.93; $p = 0.030$), with no differences in the primary patency rate between the groups (HR, 0.98; 95% CI, 0.57-1.61; $p = 0.935$).

There was greater need for a central venous catheter and more hospitalizations associated with vascular access in the control group ($p = 0.034/p = 0.029$).

Total vascular access-related costs were higher in the control group (€227.194 vs. €133.807; $p = 0.029$).

Conclusions: Q_A -based surveillance combining Doppler ultrasound and ultrasound dilution reduces the frequency of thrombosis, is cost effective, and improves thrombosis free and secondary patency in autologous AVF.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02111655.

Keywords: Access blood flow, Arteriovenous fistula, Chronic hemodialysis, Doppler ultrasound, Surveillance, Ultrasound dilution

Accepted: January 18, 2017

Published online: April 20, 2017

Corresponding author:

Inés Aragoncillo
C. Mallorca
Nº1. 4º. 28012
Madrid, Spain
inesiglia@hotmail.com

Introduction

A correctly functioning vascular access (VA) is needed to ensure optimal dialysis. Native arteriovenous fistula (AVF) have proved to be superior to polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts and central venous catheters (CVC) (1-3).

Stenosis is the main cause of thrombosis and AVF failure (4). When thrombosis occurs, it is usually necessary to place

RESUMEN EN ESPAÑOL.

Título.- Eficacia de las técnicas de vigilancia de segunda generación para prevenir la trombosis y aumentar la supervivencia asistida de fístulas arteriovenosas autólogas.

Introducción.- La causa más frecuente de pérdida del acceso vascular (AV) de hemodiálisis es la trombosis. La mayoría de las trombosis están precedidas de una estenosis. Hay diferentes métodos para detectar las estenosis y repararlas de forma precoz y todas las guías de AV recomiendan el uso de métodos de monitorización y vigilancia en las unidades de diálisis. En el caso de los métodos de segunda generación, con medida del flujo del acceso (Q_A) y seguimiento ecográfico periódico, existe una gran controversia sobre su rentabilidad diagnóstica.

La mayoría de los estudios observacionales que analizan el efecto de la vigilancia periódica basada en la medida del Q_A encuentran beneficios en términos de trombosis y supervivencia asistida de las fístulas arteriovenosas, pero hay pocos ensayos clínicos aleatorizados que analicen el efecto de la vigilancia basada en la medida periódica del Q_A , en concreto hay 7 realizados con fístulas arteriovenosas autólogas (FAVn) y 8 con protésicas, la mayoría de ellos con pequeños tamaños muestrales y diseños y resultados heterogéneos. Los metanálisis previos al presente ensayo clínico, no encuentran evidencias claras sobre los beneficios de medir el Q_A e insisten en la necesidad de realizar ensayos clínicos con adecuado diseño y suficiente potencia estadística para poder sacar conclusiones definitivas.

Diseño.- Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, controlado y aleatorizado, donde se compara un grupo control de pacientes en los que sólo se realizan los métodos de vigilancia y monitorización clásicos (primera generación) con otro grupo de pacientes en los que se añade la medida trimestral del Q_A combinando dos métodos de vigilancia de segunda generación (Ecografía Doppler y Transonic®)

Hipótesis.- En pacientes prevalentes en hemodiálisis, la utilización periódica de métodos de vigilancia de segunda generación con medida de Q_A , combinando un método dilucional (Transonic®) con Ecografía Doppler, disminuye la tasa de trombosis

anual en FAVn y es costo eficaz comparada con el uso de técnicas de monitorización y vigilancia clásicos.

Objetivo Principal.- Comparar la supervivencia asistida (tiempo libre de trombosis) en fístulas arteriovenosas autólogas en los dos grupos de pacientes.

Objetivos Secundarios.-

Comparar las supervivencias primaria y secundaria de las fístulas arteriovenosas en ambos grupos de pacientes.

Análisis costo eficacia respecto al uso de catéter venoso central (CVC), hospitalización, cirugías y realización de pruebas intervencionistas (fistulografía, angioplastia) en ambos grupos de pacientes.

Comparación de ambos métodos de medida, Transonic® y Ecografía Doppler, en el grupo de pacientes con medida de Q_A .

Valorar parámetros ecográficos periódicos recogidos en el Grupo Q_A .

Resultados.-

Se incluyeron 103 pacientes en el grupo Q_A y 104 el grupo control. La mediana de seguimiento en el Grupo Q_A fue de 25 (12-35) meses, frente a 27 (11-35) meses en el grupo control ($p=0,577$).

A lo largo del seguimiento, se objetivaron 52 alarmas totales en el grupo Q_A frente a 37 alarmas por parámetros clásicos en el grupo control ($p= 0,157$). La mayor parte de las alarmas del Grupo Q_A (61%) se produjeron durante el primer año, aumentando inicialmente las intervenciones en este grupo. Sin embargo, a lo largo del seguimiento, se equiparó el número de intervenciones diagnósticas y terapéuticas entre grupos con una supervivencia primaria no asistida similar en ambos grupos, HR 0,98, CI 0,57-1,61. $p=0,935$.

En el Grupo Q_A , encontramos una reducción significativa en la tasa anual de trombosis (0,025 trombosis/paciente /año en el Grupo Q_A frente a 0,086 trombosis/paciente/año en el Grupo control. $p=0,007$) y de la tasa de pérdida anual del acceso (0,050 AV

perdidos/paciente/año en el Grupo Q_A frente a 0,098 AV perdidos/paciente/año en el Grupo Control (p= 0,038). Esto dio lugar a un incremento significativo de la supervivencia primaria asistida, HR 0,30, CI 0,11-0,82. p=0,011, y de la supervivencia secundaria, HR 0,49, CI 0,26-0,93, p=0,030. Los resultados no se modificaron tras ajustar por edad, sexo e índice de Charlson.

En el Grupo Control hubo mayor número de ingresos relacionados con AV, 37 ingresos frente a 18 en el Grupo Q_A (p=0,029) y con un mayor coste global asociado al AV en el Grupo Control (227.194 € frente a 133.807 €, p=0,029).

Al comparar la Sensibilidad y Especificidad de la Ecografía Doppler, Transonic® y métodos de vigilancia clásicos, la Especificidad fue muy elevada e idéntica para los tres tipos de alarmas, pero encontramos grandes diferencias en la Sensibilidad, 100% para la Ecografía Doppler, del 87,2% para el Transonic® y del 57,4% para los parámetros clásicos. La combinación del Transonic® y parámetros de alarma clásicos tuvieron una sensibilidad equiparable a la Ecografía.

En el 26 % de las visitas con Ecografía Doppler se modificaron las zonas de punción en relación a los hallazgos encontrados ecográficos.

La prevalencia de Aneurismas osciló entre el 18,5% al utilizar la definición de triplicar el diámetro del vaso y el 59,8% al utilizar la definición de dilatación anómala del vaso. Encontramos un crecimiento significativo del tamaño de los aneurismas a lo largo del seguimiento (p=0,001). Las FAV Hiperdinámicas (Q_A > 2000 ml/min) presentaron más aneurismas y de mayor tamaño.

Conclusiones.-

- La medida trimestral del Q_A combinando Ecografía Doppler y Transonic® reduce el riesgo de Trombosis y de pérdida definitiva del acceso, mejorando la supervivencia asistida y secundaria de las FAVn.

- Esta vigilancia combinada es costo eficaz, permite reducir los días de Hospitalización relacionada con el AV y la necesidad de CVC.
- La Ecografía Doppler presenta mayor sensibilidad que el Transonic® para detectar las FAVn con elevado riesgo de trombosis, aunque la combinación del de Transonic® y parámetros clásicos presenta una Sensibilidad similar a la Ecografía Doppler.
- La prevalencia de aneurismas varía según la definición utilizada. Los aneurismas crecen de forma significativa a lo largo del tiempo y las FAVn hiperdinámicas presentan más aneurismas y mayor crecimiento de los mismos.

SUMMARY IN ENGLISH.

Title.- Efficacy of second generation surveillance techniques to prevent thrombosis and increase assisted survival of autologous arteriovenous fistulas

Introduction.- The most frequent cause of loss of hemodialysis vascular access (VA) is thrombosis. Most thromboses are preceded by stenosis. There are different methods to detect stenosis and repair them early and all VA guidelines recommend the use of monitoring and surveillance methods in dialysis units. In the case of second generation methods, with access blood flow measurement (Q_A) and periodic ultrasound monitoring, there is great controversy about their diagnostic cost-effectiveness. Most of the observational studies that analyze the effect of periodic surveillance based on the measurement of Q_A find benefits in terms of thrombosis and assisted patency of the arteriovenous fistulas, but there are few randomized controlled trials that analyze the effect of surveillance based on the periodic measurement of Q_A , in particular, there are 7 carried out with native arteriovenous fistulas (AVFn) and 8 with prosthetics, most of them with small sample sizes and heterogeneous designs and results. The meta-analyses previous to the present clinical trial, do not find clear evidences about the benefits of measuring the Q_A and insist on the need to carry out randomized controlled trials with adequate design and enough statistical power to be able to draw definitive conclusions.

Design.- Multicenter, prospective and randomized controlled trial, where a control group of patients in which only the classic surveillance and monitoring methods (first generation) are performed is compared with another group of patients in which quarterly measurement of Q_A is added, combining two second generation surveillance methods (Doppler Ultrasound and Transonic®).

Hypothesis.- In prevalent hemodialysis patients, the periodic use of second generation surveillance methods with Q_A measurement, combining a dilutional method (Transonic®) with Doppler Ultrasound, decreases the annual thrombosis rate in AVFn and is cost effective compared to the use of classical monitoring and surveillance techniques.

Main Objective.- To compare assisted patency (time free from thrombosis) in autologous arteriovenous fistulas in the two groups of patients.

Secondary Objectives.-

To compare the primary and secondary patency of arteriovenous fistulas in both groups of patients.

Cost-effectiveness analysis regarding the use of central venous catheters (CVC), hospitalization, surgeries and the performance of interventional tests (fistulography, angioplasty) in both groups of patients.

Comparison of both measurement methods, Transonic® and Doppler Ultrasound, in the Q_A group of patients.

Evaluation of periodic ultrasound parameters collected in the Q_A Group.

Results.-

103 patients were included in the Q_A group and 104 in the Control group. Median follow-up in the Q_A group was 25 (12-35) months, versus 27 (11-35) months in the Control group ($p=0.577$).

During the follow-up, 52 total alarms were observed in the Q_A group, compared to 37 alarms detected with classical parameters in the Control group (p= 0.157). Most of the alarms in the Q_A group (61%) occurred during the first year, initially increasing the interventions in this group. However, throughout the follow-up, the number of diagnostic and therapeutic interventions was equalized between groups with similar unassisted primary patency in both groups, HR 0.98, CI 0.57-1.61. p=0.935.

In the Q_A group, we found a significant reduction in the annual rate of thrombosis (0.025 thrombosis/patient/year in the Q_A group versus 0.086 thrombosis/patient/year in the Control group. p=0.007) and in the rate of annual loss of access (0.050 VA lost/patient/year in the Q_A group versus 0.098 VA lost/patient/year in the Control group p= 0.038). This resulted in a significant increase in assisted primary patency, HR 0.30, CI 0.11-0.82. p=0.011, and in secondary patency, HR 0.49, CI 0.26-0.93, p=0.030. The results were not modified after adjusting for age, sex, and Charlson index.

In the Control group, there were more VA-related admissions, 37 admissions versus 18 in the QA Group (p=0.029) and a higher overall cost associated with VA (227.194 € vs 133.807 €, p=0.029).

When comparing the Sensitivity and Specificity of Doppler Ultrasound, Transonic® and classical surveillance methods, the Specificity was very high and identical for all three types of alarms, but we found great differences in the Sensitivity, 100% for Doppler Ultrasound, 87.2% for Transonic® and 57.4% for classical parameters. The combination of the Transonic® and classic alarm parameters had a sensitivity comparable to Doppler Ultrasound.

In 26 % of the visits with Doppler Ultrasound, the puncture zones were modified in relation to the ultrasound findings.

The prevalence of Aneurysms ranged from 18.5% when using the definition of tripling the vessel diameter to 59.8% when using the definition of anomalous vessel dilation.

We found a significant growth in the size of aneurysms along the follow-up ($p=0,001$). Hyperdynamic AVFn ($Q_A > 2000$ ml/min) showed more and larger aneurysms.

Conclusions.-

- Quarterly measurement of Q_A combining Doppler ultrasound and Transonic® reduces the risk of thrombosis and definitive loss of VA, improving assisted and secondary survival of AVFn.
- This combined surveillance is cost effective, allowing to reduce the days of VA-related hospitalization and the need for CVC.
- Doppler Ultrasound has a higher sensitivity than Transonic® to detect AVFn with a high risk of thrombosis, although the combination of Transonic® and classic parameters has a similar sensitivity to Doppler Ultrasound.
- The prevalence of aneurysms varies according to the definition used. Aneurysms grow significantly over time and hyperdynamic AVFs have more aneurysms and greater aneurysms growth.