

ANEXOS AL APARTADO 4

Pregunta Clínica XIV. ¿Cuáles son los factores/variables demográficos, clínicos y hemodinámicos con poder predictivo de trombosis en un acceso vascular que presenta estenosis?

No se han encontrado estudios que aporten información para evaluar posibles factores pronósticos de riesgo de trombosis expresamente *en pacientes que ya estén diagnosticados de estenosis* en el acceso vascular. Se presentan resultados de estudios que pueden contestar a la pregunta clínica de manera *indirecta*, ya que no se basa en análisis de lo que sucede en pacientes con estenosis en el acceso vascular por lo que la calidad de la evidencia en términos generales es baja.

Varias revisiones narrativas de la literatura y artículos originales señalan que el principal factor de riesgo de trombosis es el tipo de acceso vascular, siendo muy superior el riesgo para los injertos sintéticos o los catéteres venosos centrales que para las fistulas (Brattich 1999; Choudhury 2006; May 1997; Montagnana 2011). Montagnana (2011) señala que el riesgo de trombosis en accesos vasculares por medio de fistula arteriovenosa estaría entre 0.2 y 0.8 por paciente-año, siendo entre 0.6 y 1.2 por paciente-año en accesos con injerto sintético.

**Calidad
baja**

Una revisión narrativa de la literatura reciente (Montagnana 2011) considera la trombosis como un trastorno multifactorial causado por una constelación de factores congénitos y adquiridos, así como de factores pro-trombóticos ambientales, que está también influenciada por factores como la etnia, la edad y el género.

**Calidad
baja**

No concluyen de manera clara cuáles son los factores que claramente se asocian a un mayor riesgo de trombosis del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis, pero hacen una lista de posibles candidatos, clasificando esos factores candidatos en dos categorías:

- En una primera categoría estarían los factores de riesgo hereditarios: el polimorfismo 20210 de la protrombina y distintos polimorfismos génicos (el del factor beta transformador del crecimiento, el de la síntesis del óxido nítrico, el activador-inhibidor 1 del plasminógeno, el de la encima conversora de la angiotensina, y el de la metileno tetrahidrofolato reductasa).
- En una segunda categoría estarían los factores de riesgo adquiridos, entre los que señalan: la diabetes, la obesidad, la fibrilación atrial, la hipertensión, la hiperhomocisteinemia, la hiperlipoproteinemia, unos bajos niveles de seroalbúmina, los anticuerpos antifosfolípidos, los anticuerpos contra las proteínas D y S, la eritropoyetina, la malnutrición y la infección por citomegalovirus.

Teniendo en cuenta los mecanismos patogénicos de la trombosis en el acceso vascular, los factores los clasifican en tres grupos:

- *factores que ocasionan lesión de células endoteliales*: hipertensión, estrés oxidativo, «shear stress» (estrés por roce), inflamación, diabetes, toxinas urémicas, bioincompatibilidad de las membranas artificiales, plaquetas activadas, aumento de niveles circulantes de TNF-alfa, hiperplasia fibromuscular de la íntima, infección por citomegalovirus.
- *factores que ocasionan estancamiento sanguíneo*: flujo de entrada bajo, flujo de salida bajo, conducto estrecho, hipotensión hipovolemia, hipoalbuminemia.
- *la hipercoagulabilidad*: hiperactividad plaquetaria, disminución del activador del plasminógeno tisular (t-PA), polimorfismo 20210 de la protrombina, los anticuerpos contra las proteínas D y S, los anticuerpos antilipoproteína, la hiperhomocisteinemia y la hiperlipoproteinemia.

Factores hemodinámicos

El análisis de la curva ROC es la prueba más idónea para ayudar en la toma de decisiones sobre una prueba diagnóstica cuando, como en este caso, debe decidirse un punto de corte para clasificar una persona con riesgo o no de trombosis. La curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad o la tasa de verdaderos positivos frente a la tasa de falsos positivos (1 - especificidad). La revisión narrativa de la literatura de Work 2011 presenta información sobre varios estudios observacionales que analizan la utilidad del estudio del flujo sanguíneo para predecir el riesgo de trombosis en el acceso vascular:

- El estudio prospectivo de McDougal (2001) donde estudiaron la presión venosa y la vigilancia del flujo de injerto en la predicción de la trombosis del injerto en 71 pacientes con injertos para el acceso venoso, en los que aparecieron 41 casos de trombosis. El estudio encontró un aumento del riesgo de trombosis del injerto en los injertos con disminución del flujo sanguíneo de acceso cuando se utilizó un análisis de los factores de riesgo, al igual que el estudio de May (1997). Sin embargo, cuando analizaron por medio de curvas, estos autores encontraron que la medición del flujo de sangre en el acceso de diálisis no era una prueba clínica útil debido a la alta tasa de falsos positivos. Concluyeron que una presión venosa sola estática o dinámica no podía predecir trombosis del injerto.
- El estudio prospectivo de Dember (2002) en el que realizaban mediciones mensuales de la presión venosa estática para predecir la trombosis del injerto, en 164 pacientes con injertos en extremidad superior, de los cuales 54% tuvieron un suceso trombótico durante el estudio. Usando análisis de la curva ROC, encontraron que la medición de la presión venosa estática era un pobre predictor de la posterior trombosis. Manifiestan que los diferentes umbrales para remitir a los pacientes para una potencial intervención preventiva darían lugar a muchos pacientes que están siendo mal clasificados, es decir, muchos pacientes se someterían a una intervención invasiva innecesaria y otros que podrían beneficiarían de la intervención no serían correctamente diagnosticados. Concluyen que: "no todos las estenosis de anastomosis venosas conducen a la trombosis del injerto" y que "no existe actualmente ningún método para discriminar entre las estenosis no problemáticas y las que dará lugar a la trombosis."
- El estudio de Paulson (1999; 2000), que siguió hasta 12 meses a 80 pacientes con 83 injertos, llega a la conclusión que las medidas de vigilancia del flujo sanguíneo de injerto únicas o repetidas no pueden predecir trombosis del injerto, sobre la base de análisis de la curva ROC. Consideran que para predecir riesgo de trombosis probablemente se deba usar información sobre varios factores, no sobre un único factor potencial de riesgo.

La revisión de Work 2011 recoge también estudios que habían analizado factores de riesgo pero sin usar el enfoque de las curvas ROC, y que habían concluido que las mediciones de flujo eran válidas para predecir riesgo de trombosis: el de May (1997) que solo encuentra riesgo aumentado en casos de descenso del flujo sanguíneo en el acceso, o el estudio de Neyra (1998) que lo concreta en descensos de flujo superiores al 15%. Por lo tanto, si nos atenemos a las conclusiones de los estudios que analizan las curvas ROC, los métodos de vigilancia del flujo en el acceso son pobres en la predicción de la trombosis del injerto, y llevarían a que muchos pacientes pueden someterse a procedimientos innecesarios y costosos.

**Calidad
baja**

El estudio de Kapun 2008 incluyó 41 pacientes en hemodiálisis con fistula arteriovenosa y hemodiálisis adecuada ($eKt/V > 0.12$). Definieron dos grupos de pacientes: el grupo A con 17 pacientes con FAV en situación de riesgo (recirculación $>0=10\%$) y el grupo B con 24 pacientes de control con el buen funcionamiento de FAV (recirculación de $<10\%$). Durante el estudio, se

**Calidad
baja**

producieron 0,025 trombosis por paciente-año en el grupo A y ningún caso en el grupo B, por lo que concluyen que una elevada recirculación (recirculación $>= 10\%$) es un factor de riesgo importante para el desarrollo de estenosis que progres a trombosis.

El estudio de Singh (2006) analizaba 43 pacientes con injertos funcionales y concluía que en esos pacientes ni la presión venosa estática ni la dinámica proporcionaban una sensibilidad o especificidad satisfactorias para predecir trombosis en el acceso por injerto. Consideraban que el mejor predictor de trombosis en el injerto era el descenso del flujo sanguíneo en el acceso.

El estudio de Tessitore (2003) evaluó la precisión de la medición Qa (ultrasound dilution blood flow rate), Qa ajustado para la presión arterial media, y la disminución de Qa en el tiempo en la detección de estenosis y la predicción de la trombosis en una población no seleccionada de 120 pacientes de hemodiálisis con fistula (91 fistula situada en la muñeca y 29 en la mitad del antebrazo). Todos los pacientes fueron analizados por fistulografía, que identificó estenosis mayor del 50 % en 54 casos. No obstante no presentan análisis separados para los pacientes con estenosis. Concluyen que la medición Qa es el mejor predictor de la trombosis incipiente (AUC, 0,981 +/- 0,013) con un umbral óptimo a menos de 300 ml / min (eficiencia, 94 %).

El estudio de Weitzel (2003) analizaba expresamente el efecto del tiempo transcurrido desde una medición por Doppler del flujo de acceso para predecir trombosis, por medio de una revisión retrospectiva en 36 pacientes con implantes en el acceso vascular. Estudiaron las curvas ROC y la sensibilidad y la especificidad para varios intervalos de tiempo de seguimiento. El análisis de curvas ROC mostró aumento de la discriminación de la prueba para los intervalos de tiempo más cortos. La sensibilidad y la especificidad para un umbral de vigilancia de uso común (600 ml/min) mostraron una especificidad que fue cambiado poco de intervalos de seguimiento de 15 días a 6 meses (88-93 %). Sin embargo, la sensibilidad fue baja (21 %) a los 6 meses, aumentó a 50 % a los 2 meses, 67 % a 1 mes, y 100 % a los 15 días (un solo evento).

Consideraron que la detección de un bajo flujo sanguíneo por medio de una ecografía Doppler predice la trombosis a corto plazo. Estos datos implican, además, que el valor discriminativo de la monitorización del flujo acceso parece ser altamente dependiente del tiempo de la medición de flujo, mejorando con intervalos de tiempo más cortos de la medición.

El estudio de Wang (1998) tenía como objetivo evaluar si la medición repetida de flujo sanguíneo en el acceso (Qac) usando la técnica de dilución de ultrasonido podría predecir el fallo de acceso en pacientes en hemodiálisis. 131 pacientes fueron evaluados a intervalos de 8 semanas durante un período de 6 meses. Estudiaron la incidencia de la trombosis dentro de cada periodo de 8 semanas. Durante los 6 meses de seguimiento se produjeron 36 eventos trombóticos en 27 de 68 injertos de politetrafluoroetileno (PTFE), y sólo seis eventos trombóticos en 5 de 63 fistulas arteriovenosas. El riesgo relativo de trombosis de acceso para los pacientes con injertos de PTFE era 5,6 veces mayor que para los pacientes con fistulas.

El flujo Qac fue significativamente menor en accesos trombóticos en comparación con los injertos de PTFE funcionantes (958 +/- 506 ml/min frente a 1,141 +/- 482 ml/min, $p < 0,05$). Encuentran una relación significativa entre la incidencia de eventos trombóticos posteriores en injertos de PTFE y el flujo sanguíneo en el acceso (Qac) ($p < 0,001$). En comparación con los accesos con alto flujo de sangre (1100-1400 ml/min), el riesgo para la posterior trombosis era triplicado en los injertos con un Qac de menos de 500 ml/min. Esta relación no se observó en pacientes con fistulas AV.

**Calidad
baja**

**Calidad
baja**

**Calidad
baja**

**Calidad
baja**

Hiperhomocisteinemia

Se han encontrado cuatro estudios publicados que analizan si los niveles elevados de homocisteinemia son un factor de riesgo de trombosis del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis, estudios que ninguno de ellos fue realizado solo en pacientes con estenosis del acceso vascular: Tamura (1998), Bowden (2002), Lévesque (2003) y Saifan (2013). Ninguno de los cuatro estudios mostró un riesgo aumentado de trombosis en pacientes con niveles más altos de homocisteinemia.

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

No se han encontrado estudios que analicen distintos posibles factores de riesgo de trombosis, tanto por separado como no, expresamente en pacientes con estenosis del acceso.

Los resultados de estudios que analizan la utilidad de distintas mediciones del flujo sanguíneo para predecir trombosis en el acceso y utilizan análisis de curvas ROC, indican que los métodos de vigilancia del flujo en el acceso son pobres en la predicción de la trombosis del injerto, y llevarían a que muchos pacientes pueden someterse a procedimientos innecesarios y costosos.

**Calidad
baja**

No se ha encontrado ningún factor que por separado sea un buen predictor de riesgo de trombosis del acceso vascular.

**Calidad
baja**

Ninguno de estudios publicados encuentra riesgo aumentado de trombosis en pacientes con niveles más altos de homocisteinemia.

**Calidad
baja**

Valores y preferencias de los pacientes

No se han identificado estudios relevantes relacionados con este aspecto.

Uso de recursos y costes

No se han identificado estudios relevantes relacionados con este aspecto.

Recomendaciones [Propuesta]

Débil	Se sugiere que no se utilicen los resultados del análisis de flujo sanguíneo o la hiperhomocisteinemia como criterios aislados para predecir riesgo de trombosis en pacientes con estenosis en el acceso vascular.
--------------	--

Bibliografía

Bowden RG, Wyatt FB, Wilson R. Homocysteine and vascular access thrombosis in end-stage renal disease patients: a retrospective study. J Nephrol. 2002 Nov-Dec; 15(6):666-70.

Brattich M. Vascular access thrombosis: etiology and prevention. ANNA J. 1999 Oct; 26(5):537-40.

Choudhury D. Vascular access thrombosis prophylaxis. Semin Dial. 2006 Jul-Aug;19(4):335-42. Review.

Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS. Value of static venous pressure for predicting arteriovenous graft thrombosis. *Kidney Int.* 2002 May; 61(5):1899-904.

Kapun S, Zibar L. [How to predict thrombosis of arteriovenous fistule?]. *Acta Med Croatica.* 2008 Feb; 62(1):9-13. [Article in Croatian]

Krivitski NM, Gantela S. Access flow measurement as a predictor of hemodialysis graft thrombosis: making clinical decisions. *Semin Dial.* 2001 May-Jun; 14(3):181-5.

Levesque R, Dumont M, Leblanc M. No association between hyperhomocysteinemia and vascular access thrombosis in chronic hemodialysis. *J Vasc Access.* 2003 Jan-Mar; 4(1):14-20.

May RE, Himmelfarb J, Yenicesu M, Knights S, Ikizler TA, Schulman G, Hernanz-Schulman M, Shyr Y, Hakim RM. Predictive measures of vascular access thrombosis: a prospective study. *Kidney Int.* 1997 Dec; 52(6):1656-62.

McDougal G, Agarwal R: Clinical performance characteristics of hemodialysis graft monitoring. *Kidney Int* 2001, 60:762-766.

Montagnana M, Meschi T, Borghi L, Lippi G. Thrombosis and occlusion of vascular access in hemodialyzed patients. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Nov; 37(8):946-54.

Neyra NR, Ikizler TA, May RE, Himmelfarb J, Schulman G, Shyr Y, Hakim RM.. Change in access blood flow over time predicts vascular access thrombosis. *Kidney Int* 1998, 54:1714-1719.

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.

Paulson WD, Ram SJ, Birk CG, Work J. Does blood flow accurately predict thrombosis or failure of hemodialysis synthetic grafts? A meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 1999 Sep; 34(3):478-85.

Planken RN, Leiner T, Nijenhuis RJ, Duijm LE, Cuypers PW, Douwes-Draaijer P, Van Der Sande FM, Kessels AG, Tordoir JH. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography findings prior to hemodialysis vascular access creation: a prospective analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Nov; 37(8):946-54.

Reinhold C, Haage P, Hollenbeck M, Mickley V, Ranft J. Multidisciplinary management of vascular access for haemodialysis: from the preparation of the initial access to the treatment of stenosis and thrombosis. *Vasa.* 2011 May; 40(3):188-98.

Sands JJ, Nudo SA, Moore KD, Ortel TL. Antibodies to prothrombin, factor V, and beta2-glycoprotein I and vascular access thrombosis. *ASAIO J.* 2001 Sep-Oct; 47(5):507-10.

Sands JJ, Nudo SA, Ashford RG, Moore KD, Ortel TL. Antibodies to topical bovine thrombin correlate with access thrombosis. *Am J Kidney Dis.* 2000 May; 35(5):796-801.

Singh N, Ahmad S, Wienckowski JR, Murray BM. Comparison of access blood flow and venous pressure measurements as predictors of arteriovenous graft thrombosis. *J Vasc Access.* 2006 Apr-Jun; 7(2):66-73.

Guía Clínica Española del Acceso Vascular para Hemodiálisis

Saifan C, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Hyperhomocysteinemia and vascular access thrombosis in hemodialysis patients: a retrospective study. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9:361-4.

Smits JH, van der Linden J, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Coagulation and haemodialysis access thrombosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Nov; 15(11):1755-60.

Tamura T, Bergman SM, Morgan SL. Homocysteine, B vitamins, and vascular-access thrombosis in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1998 Sep; 32(3):475-81.

Tessitore N, Bedogna V, Gammaro L, Lipari G, Poli A, Baggio E, Firpo M, Morana G, Mansueto G, Maschio G. Diagnostic accuracy of ultrasound dilution access blood flow measurement in detecting stenosis and predicting thrombosis in native forearm arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Aug; 42(2):331-41.

Vannorsdall MD, Arkel YS, Ku DH, Lucas FL, Himmelfarb J. Perioperative topical bovine thrombin exposure is not associated with hemodialysis graft thrombosis. *Kidney Int*. 2003 Aug; 64(2):690-6.

Wang E, Schneditz D, Levin NW. Predictive value of access blood flow and stenosis in detection of graft failure. *Clin Nephrol*. 2000 Nov; 54(5):393-9.

Wang E, Schneditz D, Nepomuceno C, Lavarias V, Martin K, Morris AT, Levin NW. Predictive value of access blood flow in detecting access thrombosis. *ASAIO J*. 1998 Sep-Oct; 44(5):M555-8.

Weitzel WF, Segal JH, Leavey SF, Saran R, Swartz RD, Messana JM. Effect of time on sensitivity and specificity of access flow in predicting thrombosis. *Semin Dial*. 2003 Nov-Dec; 16 (6):498-501.

Work J. Role of access surveillance and preemptive intervention. *Semin Vasc Surg*. 2011 Jun; 24(2):137-42.

Tabla 1. REVISIONES Y ESTUDIOS EXCLUIDOS

Estudio	Causa de la exclusión
Brattich 1999	Revisión narrativa. Existen revisiones más actuales, de 2011.
Chodhury 2006	Revisión narrativa. Existen revisiones más actuales, de 2011.
Krivitsky 2001	Revisión narrativa. Existen revisiones más actuales, de 2011.
Smits 2000	Revisión narrativa. Existen revisiones más actuales, de 2011.
Reinhold 2011	Revisión narrativa. Texto en alemán.
Planken 2008	Estudio sobre la angiografía en pacientes antes de decidir el acceso vascular.
Wang 2000	Estudio que no analiza por separado el riesgo de trombosis.
Sands 2000	Analizan exposición perioperatoria a trombina bovina tópica
Vannorsdall 2003	Analizan exposición perioperatoria a trombina bovina tópica