

¿Podría la ultrafiltración guiada mediante ecografía pulmonar, en pacientes en hemodiálisis con alto riesgo cardiovascular, prevenir eventos adversos cardiovasculares mayores?

Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, Sarafidis P, Papagianni A, Ekart R, et al. A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. *Kidney Int.* 2021;100:1325-33*.

Análisis crítico: **Jordi Soler-Majoral**^{1,2}, **María Lanau**³, **Inés Perezpayá**^{1,2}, **Néstor Rodríguez-Chitiva**^{1,2}, **Fredzzia Graterol**^{1,2}, **Ignacio Lorenzo-Ferris**⁴, **Javier Paúl-Martínez**¹, **Marina Urrutia**¹, **Marco Montomoli**⁵, **Gregorio Romero-González**^{1,2,6}

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

²Grupo de Investigación en Enfermedades de Afectación Renal (REMAR). Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Badalona

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

⁴Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

⁵Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

⁶International Renal Research Institute of Vicenza. Vicenza. Italia

NefroPlus 2022;14(1):47-51

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico abierto, aleatorizado y multicéntrico. El seguimiento se realizó durante un período de 4,5 años, aunque inicialmente se había planteado un período de seguimiento de 2 años, dado que las tasas de inclusión de pacientes fueron bajas debido al escaso interés de los nefrólogos respecto a la técnica, ya que la consideraban compleja y lenta. El seguimiento se realizó entre marzo de 2013 y diciembre de 2017.

■ Asignación

 La asignación fue aleatoria en el grupo de intervención (terapia guiada por ecografía) y el grupo control (terapia médica habitual).

■ Enmascaramiento

 Al ser un ensayo abierto, no se realizó enmascaramiento de participantes ni de investigadores. Se realizó un seguimiento ecográfico, periódico e independiente por parte de un cardiólogo que desconocía el resultado de la ecografía pre- y posdiálisis.

■ Ámbito

 Se realizó una convocatoria por parte del Grupo Europeo de Medicina Cardiovascular y Renal (EURECAm) de la European Renal Association (ERA), en la que mostraron su interés 24 unidades de diálisis y en la que finalmente participaron 18.

■ Pacientes

 Se incluyó a pacientes mayores de 18 años con más de 3 meses en hemodiálisis y con alto riesgo cardiovascular definido como: 1) historia de infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST o angina inestable; 2) síndrome coronario agudo documentado por electrocardiograma y troponinas; 3) angina estable con enfermedad coronaria documentada por cateterismo o ecocardiograma, y 4) insuficiencia cardíaca con disnea clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA). Se excluyó a pacientes con cáncer, enfermedad no cardíaca avanzada, infección activa, enfermedad relevante recurrente y estudios ecocardiográficos o ecografías pulmonares inadecuados. De los 500 pacientes esperados, se aleatorizó a 363 (77%) debido a las bajas tasas de inclusión, de los cuales 183 se incluyeron en el grupo de intervención y 180 pacientes, en el grupo control.

■ Intervención

En el grupo de intervención o el de terapia guiada por ultrasonido se valoró la congestión pulmonar mediante ecografía pulmonar en 28 planos anatómicos antes y después de la sesión de hemodiálisis. La valoración prediálisis se utilizó para titular la ultrafiltración, de manera que aquellos pacientes con congestión pulmonar moderada o grave (definida como la presencia de más de 15 líneas B en la ecografía pulmonar) se siguieron una

*Pese a que este artículo se revisa también en otro resumen de este número de *NefroPlus* (*NefroPlus*. 2022;14(1):52-54), se incluyen ambos análisis porque aportan visiones distintas e informaciones complementarias.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

vez a la semana hasta lograr el objetivo de observar menos de 15 líneas B. Posteriormente, se continuó el seguimiento ecográfico una vez al mes durante el estudio. Para alcanzar este objetivo, se intensificó la ultrafiltración aumentando la duración de las sesiones de diálisis o realizando sesiones extras. En cuanto al grupo control o de terapia médica habitual, se trató con las medidas clásicas incluyendo la optimización del volumen basado en criterios clínicos y el uso de fármacos, como carvedilol, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Los pacientes de ambos grupos fueron seguidos a los 6, 12 y 24 meses por un cardiólogo que desconocía el resultado de la ecografía pre- y posdiálisis, realizando una valoración que incluía ecografía pulmonar y ecocardiograma.

■ Variables de resultado

En el estudio LUST, las variables de resultado principal fueron mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal o insuficiencia cardiaca aguda. Las variables de resultado secundarias fueron hospitalización por causa cardiovascular y todas las causas, además de cambios en el ecocardiograma de parámetros como la masa indexada del ventrículo izquierdo, volu-

men indexado de la aurícula izquierda, fracción de eyección y las velocidades de flujo transmitral mediante Doppler pulsado y Doppler tisular.

Asimismo, se realizó un estudio *post hoc* del número total de episodios repetidos de insuficiencia cardiaca descompensada y de episodios repetidos de eventos cardiovasculares.

■ Tamaño muestral



En el diseño del estudio LUST se realizó un cálculo del tamaño muestral para alcanzar un poder estadístico del 80% en la detección de diferencias en las variables de resultado principal, que concluyó que se deberían incluir 500 pacientes (250 por grupo) asumiendo un error de tipo 1 con significación estadística de 2 colas inferior a 0,05. Se estimó que la tasa de eventos a 2 años para las variables compuestas de resultado principal sería del 30% en el grupo de intervención y del 45% en el grupo control.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio LUST se financió en 2013 con una beca de la ERA, sin que existiera financiación de la industria para este ensayo. Los autores declararon sus conflictos de interés en el protocolo (NCT02310061) y en la publicación final.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En cuanto a las características demográficas y clínicas basales de los 363 pacientes incluidos en el estudio, la media de edad era de 70 años, el 70% de los participantes eran hombres, más del 70% usaban algún tipo de tratamiento antihipertensivo, mientras que más del 50% tenían antecedentes de enfermedad coronaria o infarto de miocardio (criterio de selección). Característicamente, menos del 50% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes. No se encontraron diferencias en parámetros ecocardiográficos basales (masa indexada del ventrículo izquierdo, fracción de eyección, ni E/e'), ni en variables bioquímicas clásicas (colesterol, hemoglobina, albúmina, proteína C-reactiva, calcio y fósforo). El tiempo en diálisis en el momento de la inclusión de los pacientes fue de 4,5 años.

Se realizaron 4.103 exploraciones ecográficas pre- y posdiálisis (en promedio, 24 por cada paciente). En la valoración cardiológica, se observó un descenso en el número de líneas B en el grupo de intervención (basal: 15; intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 12-19, frente al finalizar: 9; IC95% de 5-12) comparado con el grupo control (basal: 16; IC95% de 13-20, frente al finalizar: 30; IC95% de 20-39). En el modelo lineal mixto, se observó que esta disminución en el número de líneas B fue significativa en el grupo intervención respecto al grupo control ($p = 0,002$). Se observó un cambio significativo en la medicación antihipertensiva en el grupo de intervención (21 pacientes) comparado con el grupo control (10 pacientes) ($p = 0,045$).

No se observaron cambios significativos en la presión arterial pre- y posdiálisis medida al inicio y al finalizar el estudio, al igual que no se objetivaron cambios significativos en el peso pre- y posdiálisis durante el periodo del ensayo clínico.

El número de hipotensiones intradiálisis fue significativamente menor en el grupo de intervención (320 [300-342]) comparado con el grupo control (473 [448-550]) ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas en los episodios de arritmias durante y después de la diálisis, ni problemas del acceso vascular entre los grupos.

Variables de resultado

En cuanto a los resultados de la variable principal (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal e insuficiencia cardiaca), se muestran, junto con los resultados de la variable secundaria, en la tabla 1.

Por otro lado, la tabla 2 muestra los cambios en los parámetros ecocardiográficos que se objetivaron en los 2 grupos a lo largo del seguimiento del estudio.

Finalmente, el análisis *post hoc* de los episodios de insuficiencia cardíaca y de los eventos cardiovasculares repetidos se muestra en la tabla 3.

Tabla 1. Resultados de la variable principal y secundaria

| Variable principal | | | |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal e insuficiencia cardíaca (desenlace compuesto) | Grupo intervención^a | Grupo control^a | Hazard ratio (IC95%) |
| | 62 (34%) | 71 (39%) | 0,88 (0,63-1,24) ^b |
| NNT | | 18 (-24-7) | |
| RR | | 0,86 (0,65-1,13) | |
| RRR | | 14% (-13-35%) | |
| RAR | | 5,6% (-4,3-15,5%) | |
| Variable secundaria | | | |
| | Hazard ratio (IC95%) | p | |
| Hospitalización por cualquier causa | 1,03 (0,77-1,36) | 0,86 | |
| Hospitalización por causa cardiovascular | 1,02 (0,71-1,46) | 0,92 | |

^aPacientes.

^bp = 0,47.

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número necesario por tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Adaptada del artículo original, con el permiso del propietario del *copyright* (Elsevier, Inc., en representación de la International Society of Nephrology).

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos en los dos grupos

| Parámetro | Visita | Grupo intervención (media, IC95%) | Grupo control (media, IC95%) |
|--------------------------|---------------|--|-------------------------------------|
| VAI (ml/m ²) | Inicio | 16,3 (15,2-17,5) | 17,3 (16,0-18,5) |
| | 24 meses | 16,8 (14,7-18,9) | 18,8 (16,5-21,2) |
| MVI (g/m ²) | Inicio | 56,0 (52,2-59,9) | 55,6 (51,8-59,4) |
| | 24 meses | 53,5 (47,8-59,2) | 49,5 (44,2-54,8) |
| FE (%) | Inicio | 59,2 (57,3-61,0) | 55,8 (53,8-57,7) |
| | 24 meses | 58,1 (55,4-60,8) | 58,5 (54,4-62,6) |
| E/e' | Inicio | 12,7 (11,5-13,8) | 12,7 (11,3-14,0) |
| | 24 meses | 12,7 (10,7-14,8) | 11,9 (10,5-13,3) |

E/e': relación entre la velocidad del flujo transmitral (E) y velocidad tisular del anillo mitral (e'); FE: fracción de eyección; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MVI: masa del ventrículo izquierdo indexado por altura; VAI: volumen auricular izquierdo indexado por altura.

Adaptada del artículo original, con el permiso del propietario del *copyright* (Elsevier, Inc., en representación de la International Society of Nephrology).

Tabla 3. Episodios de insuficiencia cardíaca descompensada y eventos cardiovasculares repetidos

| Análisis <i>post hoc</i> | Grupo de intervención | Grupo control | RTI (IC95%) | p |
|---|---|------------------|------------------|-------|
| | Tasa de incidencia por 100 personas-año (IC95%) | | | |
| Episodios de insuficiencia cardíaca descompensada repetidos | 5,6 (3,1-9,2) | 8,8 (5,6-13,1) | 0,37 (0,15-0,93) | 0,035 |
| Eventos cardiovasculares repetidos | 47,3 (39,4-56,3) | 57,5 (48,9-67,2) | 0,63 (0,41-0,97) | 0,038 |

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RTI: relación de tasa de incidencia.

Adaptada del artículo original, con el permiso del propietario del *copyright* (Elsevier, Inc., en representación de la International Society of Nephrology).

Efectos secundarios

En el periodo de estudio, no se observaron efectos secundarios o eventos adversos. De hecho, guiar la terapia por ecografía demostró ser una estrategia segura ya que los pacientes en el grupo de intervención tuvieron significativamente menos episodios de hipotensión intradiálisis.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Guiar la ultrafiltración usando la ecografía pulmonar, en pacientes en hemodiálisis con elevado riesgo cardiovascular, es una estrategia segura, aunque no parece disminuir de forma significativa los eventos cardiovasculares mayores.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

A pesar de los avances significativos que ha experimentado la medicina en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, continuamos usando técnicas de exploración física que aprendimos de Auenbrugger y Laennec en el siglo XIX. Esto es especialmente relevante dada la baja sensibilidad que tiene la exploración física para detectar correctamente la congestión pulmonar, que es cercana al 64%, así como la pobre sensibilidad que ofrece la radiografía de tórax (64%)¹. Recientemente emerge el *point-of-care ultrasonography* como una estrategia para valorar la congestión a pie de cama del paciente. Utilizando la ecografía, se puede valorar la congestión pulmonar contando con una mejor sensibilidad (97%) mediante la visualización de líneas B o «cometas pleurales»². Específicamente en pacientes en hemodiálisis, tradicionalmente se ha utilizado la exploración física y, más recientemente, la bioimpedancia como dos estrategias para valorar la congestión. Sin embargo, en algunos casos dichos hallazgos son difíciles de interpretar³.

Una de las primeras limitaciones del estudio LUST fue la dificultad en alcanzar el tamaño muestral, principalmente por la complejidad y el tiempo necesario para realizar una exploración en 28 planos anatómicos. En este sentido, es importante destacar que recientemente se ha publicado un estudio en el que se demostró que la exploración abreviada (4, 6 y 8 planos) fue similar a la exploración en 28 planos. Otra limitación del estudio LUST fue evaluar solamente la congestión tisular y no evaluar la congestión vascular, cuya presencia se asocia a un aumento de las presiones en la aurícula derecha e incluso a insuficiencia tricuspídea y disfunción del ventrículo derecho. Cabe destacar que solo se tuvieron en cuenta parámetros morfológicos y funcionales del corazón izquierdo, teniendo en cuenta que la presencia de líneas B en la ecografía pulmonar se correlaciona con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

A pesar de que LUST es un ensayo negativo, se demostró que guiar la ultrafiltración mediante la ecografía pulmonar es seguro para disminuir el número de hipotensiones intradiálisis, pues logró un descenso significativo en el número de líneas B en el grupo intervención. Este es un hallazgo importante en cuanto al hecho de que la ecografía a pie de cama tiene como objetivo principal aumentar la sensibilidad de parámetros clásicos, como la exploración física y la bioimpedancia, con el fin de individualizar los tratamientos.

Incluir en ensayos clínicos la «visión holística de la congestión», en la que se describan fenotipos de congestión según la presencia de congestión tisular o vascular, e incluyendo parámetros morfológicos del ventrículo derecho, así como biomarcadores novedosos

de congestión, como al antígeno carbohidrato 125 (CA125), con un valor diagnóstico y pronóstico, logrará el objetivo de modificar desenlaces en términos de eventos adversos cardiorrenales mayores².

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La concepción tradicional del «peso seco» en hemodiálisis tiene grandes limitaciones para evaluar de forma correcta la congestión. Por ello, incluir la ecografía a pie de cama aumenta la sensibilidad de la exploración física y discrimina de forma correcta la congestión tisular y vascular, además de permitir guiar de forma segura la ultrafiltración.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Valoración ecográfica de la congestión pulmonar en pacientes en hemodiálisis

Tipo de artículo: Ensayo clínico controlado y aleatorizado

Palabras clave: Ensayo clínico. Congestión pulmonar. Ecografía pulmonar. Tratamiento antihipertensivo. Mortalidad. Infarto de miocardio. Insuficiencia cardiaca aguda

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

■ NOTAS CLÍNICAS

Uno de los aspectos más interesantes es la percepción que tenían los nefrólogos respecto a la dificultad de la exploración ecográfica pulmonar de 28 planos, razón por la cual el reclutamiento de pacientes se vio afectado. Recientemente, Reisinger et al⁴ describieron la correlación positiva entre la exploración en 28 zonas y la exploración en 4, 6 y 8 zonas. Esto permite al nefrólogo a pie de cama realizar exploraciones rápidas en la valoración de la congestión pulmonar.

La valoración a pie de cama de la congestión pulmonar es una estrategia del *point-of-care ultrasonography* que tiene como objetivo principal aumentar la sensibilidad de la exploración física para evaluar de forma correcta la congestión y todo esto, realizado por el clínico de forma dinámica y reproducible⁵.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores del presente artículo ha recibido ayudas directas externas para su realización.

Jordi Soler-Majoral y Gregorio Romero-González declaran que han recibido retribuciones económicas por parte de AstraZeneca para la realización de cursos de ecografía a pie de cama.

No existe ninguna otra actividad, situación, relación o circunstancia (incluyendo la propiedad o solicitud de patentes) que pudiera percibirse como susceptible de influenciar la información que hemos presentado en este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arts L, Lim EHT, van de Ven PM, Heunks L, Tuinman PR. The diagnostic accuracy of lung auscultation in adult patients with acute pulmonary pathologies: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020;10. doi:10.1038/S41598-020-64405-6.
2. Romero-González G, Manrique J, Castaño-Bilbao I, Slon-Roblero F, Ronco C. PoCUS: Congestión y ultrasonido dos retos para la nefrología de la próxima década. *Nefrología*. Published online January 2022. doi:10.1016/J.NEPRO.2021.09.013.
3. Tabinor M, Davies SJ. The use of bioimpedance spectroscopy to guide fluid management in patients receiving dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27:406-12. doi:10.1097/MNH.0000000000000445.
4. Reisinger N, Lohani S, Hagemeyer J, Panebianco N, Baston C. Lung Ultrasound to Diagnose Pulmonary Congestion Among Patients on Hemodialysis: Comparison of Full Versus Abbreviated Scanning Protocols. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:193-201.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2021.04.007.
5. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-Care Ultrasonography. *N Engl J Med*. 2021;385:1593-602. doi:10.1056/NEJMra1916062.