

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**ELASTOGRAFÍA CUANTITATIVA TIPO ARFI EN EL
HÍGADO TRASPLANTADO**

MEMORIA TESIS DOCTORAL

MARTA ALFAGEME ZUBILLAGA
MADRID, 2017

Memoria tesis doctoral para optar al grado de doctor en Medicina y Cirugía

Madrid 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

DOCTORANDO:

Marta Alfageme Zubillaga

Adjunta del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

DIRECTORAS DE TESIS:

Dra. Dña. María Teresa Fontanilla.

Doctora en Medicina y Cirugía.

Adjunta de la Sección de Radiología Abdominal. Servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Profesora Asociada Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Dra. Dña. Concepción González Hernando

Doctora en Medicina y Cirugía.

Jefa de Servicio de Radiodiagnóstico

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Profesora Asociada Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

ELASTOGRAFÍA CUANTITATIVA TIPO ARFI EN EL HÍGADO TRASPLANTADO

MEMORIA TESIS DOCTORAL

DEDICATORIA

A la memoria de mi madre.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Teresa, mi directora que siempre ha encontrado tiempo cuando no lo tenía para ayudarme en la realización de esta tesis y por ser la persona que me ha motivado con su ejemplo a querer seguir mejorando, evolucionando e investigando.

A Javier que junto con Teresa ha realizado las exploraciones ecográficas de este estudio, y que también junto a ella ha sido mi maestro en la ecografía.

Al resto de los compañeros de la sección de ecografía.

A todos los auxiliares que han colaborado en la realización de las exploraciones de los pacientes de este trabajo, en especial a Flor y Manuel.

A Ana Royuela por su trabajo estadístico, por sus consejos en la elaboración de esta tesis y por su amabilidad.

A Concha por aceptar codirigir este trabajo, por aportar su experiencia y su perspectiva.

A mis compañeras y amigas en toda esta etapa, en especial a Rosa, María Ángeles, Carlota y Pilar.

A todos los que han sido mis adjuntos durante mi residencia por haberme enseñado.

A mis compañeros radiólogos, en especial Maca y Marisol que siempre me han escuchado y animado.

A los médicos de la sección de Trasplante Hepático, en especial a Ana Duca.

A Juan Carlos por su ayuda con los programas informáticos.

A José Miguel, gracias por animarme, por creer en mí y por estar siempre a mi lado.

A Ainara y Amaia, por ser como son, lo mejor que me ha dado la vida.

ÍNDICE

ÍNDICE	13
1. RESUMEN	15
2. INTRODUCCIÓN	21
2.1. Trasplante hepático	23
2.1.1. Generalidades	23
2.1.2. Papel de la ecografía en el diagnóstico de las complicaciones	25
2.2. Elastografía: Sonoelastografía	38
2.2.1. Bases físicas	39
2.2.2. Tipos de elastografía	41
2.2.3. Principales aplicaciones de la elastografía	47
2.2.4. Elastografía y hepatopatías	49
2.2.5. Elastografía y trasplante hepático	58
3. JUSTIFICACIÓN	61
4. HIPÓTESIS	65
5. OBJETIVOS	69
6. MATERIAL Y MÉTODOS	73
6.1. Características del estudio: diseño del estudio y población estudiada	75
6.2. Cuestiones técnicas y cronograma	75
6.2.1. Cronograma y determinaciones analíticas	75
6.2.2. Estudio de elastografía hepática	77
6.2.3. Ecografía abdominal en modo B	77
6.2.4. Estudio doppler hepático	77
6.3. Definición de las variables analizadas	78
6.3.1. Datos clínicos	78
6.3.2. Complicaciones	79
6.4. Análisis por subgrupos	81
6.5. Análisis estadístico	82
7. RESULTADOS	85
7.1. Descriptiva	87
7.2. Evolución de la velocidad de la onda de cizallamiento durante el año de seguimiento	90

7.2.1. Evolución de la velocidad de cizallamiento durante el año de seguimiento de forma global.....	91
7.2.2. Velocidad de cizallamiento durante el primer mes	97
7.2.3. Velocidad de cizallamiento entre el primer mes y los 12 meses	100
7.3. Edad del donante, tiempo de isquemia y velocidad de cizallamiento.....	108
7.4. Parámetros analíticos y velocidad de cizallamiento	110
7.5. Evolución de los parámetros hemodinámicos a lo largo del primer año del trasplante.....	114
7.6. Análisis por subgrupos.....	120
7.7. Resumen de los resultados.....	124
8. DISCUSIÓN	127
8.1. Características del grupo de pacientes estudiados.	132
8.2. Evolución de la velocidad de cizallamiento durante el año de seguimiento	132
8.2.1. Velocidad de cizallamiento durante el año de seguimiento sin y con la presencia de complicaciones de forma global.	132
8.2.2. Velocidad de cizallamiento durante el primer mes y complicaciones durante este periodo.....	134
8.2.3. Velocidad de cizallamiento entre el primer mes y el año tras el trasplante hepático y complicaciones en esta etapa.....	138
8.3. Velocidad de cizallamiento, tiempo de isquemia y edad del donante	144
8.4. Velocidad de cizallamiento y parámetros analíticos	145
8.5. Parámetros hemodinámicos durante los primeros 12 meses tras el trasplante hepático	145
9. LIMITACIONES.....	149
10. CONCLUSIONES.....	153
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	157
12. ANEXOS.....	173
12.1. ANEXO I: Artículo publicado: Elastografía tipo ARFI: Modificación tras tratamiento antiviral en el Trasplante Hepático con recidiva por VHC.	175
12.2. ANEXO II: Aprobación del comité de ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro.....	185
12.3. ANEXO III: Consentimiento informado estudio de elastografía tipo ARFI en el Hígado Trasplantado.....	189
13. CLAVE DE ABREVIATURAS.....	195

1. RESUMEN

RESUMEN

La elastografía cuantitativa tipo ARFI es una técnica ultrasonográfica que estima la rigidez del parénquima hepático mediante la medición de la velocidad de la onda de cizallamiento (VC) inducida tras la aplicación de un impulso acústico. De tal forma que, a mayor rigidez, mayor VC.

Está incluida en las guías clínicas como método no invasivo para estimar el grado de fibrosis en pacientes con infección por virus de la hepatitis C y B, y existen publicaciones que plantean su utilidad en otras hepatopatías y más recientemente en el trasplante hepático (TH).

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la evolución de la rigidez hepática durante el primer año tras el TH, mediante la determinación de la VC con la técnica de elastografía tipo ARFI. También se ha evaluado la modificación de la VC con la aparición de complicaciones y con el tratamiento antiviral en pacientes con reinfección por el virus de la hepatitis C.

Se ha realizado un estudio longitudinal prospectivo desde septiembre de 2012 a junio de 2016 en el que se han estudiado 60 pacientes trasplantados hepáticos consecutivos en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Tras el trasplante, cada paciente ha sido sometido a 7 exploraciones que han incluido: ecografía abdominal basal, Doppler y elastografía hepática. Las exploraciones se han realizado con el siguiente cronograma: 48h, 7 días, 1 mes, tres meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Esas mismas exploraciones se han hecho coincidir con las revisiones médicas y analíticas de los pacientes. Se han recogido los datos más relevantes de la evolución clínica, analítica y los resultados de las biopsias hepáticas en caso de haberse realizado.

Tal y como se postulaba en la hipótesis de trabajo, se ha documentado que los valores de la VC estuvieron elevados en el postrasplante inmediato, hallazgo atribuible a un contexto de alteraciones fisiopatológicas de origen multifactorial propias de esa etapa que disminuyeron de forma rápida y significativa durante el primer mes con descenso promedio al mes de la VC -0.247 m/s (IC 95% -0.353 ; -0.141) $p < 0.001$ respecto a la primera determinación.

En los pacientes que no tuvieron complicaciones la VC descendió hasta el tercer mes donde se obtuvo una mediana de 1.245 m/s (p25; p75: 1.17; 1.44) estabilizándose en las mediciones posteriores.

En los pacientes que presentaron complicaciones, la VC a los tres meses fue 1.68 m/s (p25; p75: 1.5; 88) manteniéndose en valores similares a lo largo del seguimiento.

Se ha encontrado un aumento de la VC con la presencia de complicaciones, de tal forma que, a partir del primer mes, tener una complicación hepática de asoció a un aumento de la VC de 0.258 m/s ($p < 0.001$).

El valor de corte de la velocidad de cizallamiento para detectar complicaciones en esta muestra a los 12 meses fue de 1.51 m/s, con una sensibilidad del 80.7% y una especificidad del 75.0%.

Los pacientes con recidiva de la infección por virus C tratados con antivirales de acción directa mostraron un porcentaje promedio de disminución de la VC del 19% $p = 0.0014$.

Se estudió también la evolución de parámetros hemodinámicos estudiados mediante ecografía Doppler (velocidad arterial sistólica máxima, velocidad portal e índice de resistencia intrahepático) evidenciando gran variabilidad de los valores en los primeros momentos del trasplante que no se asociaron a complicaciones posteriores. Al finalizar el año de seguimiento los pacientes presentaron velocidades arteriales e IR normales con velocidades levemente elevadas en la vena porta.

Cuando se producen complicaciones en los pacientes con TH habitualmente las alteraciones clínicas y analíticas no son específicas por lo que frecuentemente su diagnóstico se trata de un proceso de exclusión.

La prueba de imagen de elección para el seguimiento habitual y en el caso de aparición de complicaciones es la ecografía. La elastografía tipo ARFI es una técnica rápida y reproducible, inocua y accesible ya que está implementada en el ecógrafo con el que se va a explorar a los pacientes. El aumento de la VC se asocia con la aparición de complicaciones, y también disminuye tras determinados tratamientos.

Dados los resultados de este trabajo y teniendo en cuenta que la ecografía es la técnica de imagen de elección en el seguimiento y ante la aparición de complicaciones en el TH, es razonable realizar elastografía tipo ARFI de forma

rutinaria si se dispone de ella ya que puede ser útil como una herramienta más que ayude en la toma de decisiones diagnósticas y/o terapéuticas así como para monitorizar la respuesta a determinados tratamientos.

2. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

2.1. TRASPLANTE HEPÁTICO

2.1.1. GENERALIDADES

El trasplante hepático (TH) se ha convertido en el tratamiento de elección en pacientes con fallo hepático crónico en fase terminal o agudo de diversas etiologías que no ha respondido a otros tratamientos (3) y en casos seleccionados de hepatocarcinoma (HCC) que cumplan criterios clínicos (4).

En pacientes adultos, la hepatopatía crónica en fase de cirrosis es la indicación más frecuente para TH, por lo tanto, cuando estos pacientes presentan complicaciones mayores de cirrosis como varices hemorrágicas, ascitis, síndrome hepatorenal o encefalopatía, deben ser trasladados a centros con programa de TH.

El fallo hepático agudo representa una indicación menos frecuente de trasplante, en este caso urgente, cuyas causas más frecuentes son los virus (más frecuentemente A y B), los fármacos, en especial paracetamol y otros agentes tóxicos (5).

Según el Registro Español de Trasplante Hepático del año 2015 (incluye los datos de los años 1984-2015) la principal causa del primer trasplante es la cirrosis 52,9% (de etiología alcohólica, seguida de la cirrosis por virus de la hepatitis C) y la segunda casusa más frecuente es la presencia de HCC 27,8%. La indicación más frecuente de retrasplante durante el primer año es por complicaciones técnicas, tras el primer año es por la recidiva de la enfermedad de base. Según el Registro Español de Trasplante Hepático, el 36,05% de los pacientes receptores de un primer injerto hepático estaban infectados por virus de la hepatitis C (VHC), en estos pacientes la principal causa de pérdida del injerto es la recidiva de la infección por VHC (6).

La evolución de distintas técnicas quirúrgicas, los avances en la preservación del injerto, la aparición de nuevos inmunosupresores, de tratamientos antivirales y la creación de unidades multidisciplinares especializadas en el seguimiento de

los pacientes trasplantados hepáticos, han mejorado de forma significativa el pronóstico con una supervivencia del injerto y del paciente a los 5 años de 67% y 74% respectivamente (7). Las técnicas de imagen también han tenido un importante papel en la obtención de estos resultados. No solo tras el trasplante sino también antes del mismo. En el periodo pre-trasplante son fundamentales para la selección de candidatos adecuados, para planificar la cirugía definiendo la anatomía vascular y biliar, tanto en donantes vivos como en los receptores y también para la evaluación de pacientes con HCC con criterios de trasplante (4,8).

El escenario de los pacientes subsidiarios de trasplante hepático se está modificando considerablemente en los pacientes con infecciones virales por la aparición de nuevos tratamientos.

En el caso de pacientes con hepatitis por VHB la indicación de trasplante está disminuyendo por la vacunación frente al virus y por los nuevos tratamientos antivirales (análogos de nucleósidos y nucleótidos) pudiendo estos últimos llegar conseguir niveles indetectables de ADN VHB, mejorar la función hepática en la cirrosis descompensada e incluso evitar la necesidad de trasplante (9).

En los pacientes con hepatopatía crónica por VHC la aparición de regímenes terapéuticos sin interferón, con antivirales de acción directa, ha modificado su pronóstico. Está indicado el tratamiento antes del trasplante para disminuir el riesgo de recidiva en el postrasplante. Por otra parte, el hecho de conseguir negativizar la carga viral se asocia a una mejoría en la función hepática tanto antes como después del trasplante (pudiendo retrasar o evitar su indicación). Además, los tratamientos sin interferón son mejor tolerados por lo que pueden emplearse en caso de cirrosis descompensada (10).

Presumiblemente, en los próximos años haya cambios en las distintas indicaciones del TH, por un lado, es de esperar que la cantidad de pacientes que precisen TH por infección viral disminuya, por otro lado, está aumentando en el mundo desarrollado la incidencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), especialmente en pacientes con síndrome metabólico o con resistencia a la insulina. En estos pacientes, en caso de presentar patrón necroinflamatorio o fibrosis, la esteatosis hepática puede condicionar cirrosis o la aparición de hepatocarcinoma siendo una indicación cada vez más frecuente (11).

Los buenos resultados del TH, han condicionado una demanda creciente de injertos lo que ha llevado al desarrollo de técnicas quirúrgicas como el TH segmentario y el TH de donante vivo en los pacientes pediátricos. La escasez de donantes en relación con la demanda ha hecho que cada vez se están trasplantando más órganos de donantes con criterios ampliados o donantes marginales, se trata de pacientes con características desfavorables como edad avanzada, esteatosis, hipernatremia, donantes en asistolia etc. Sin embargo si se seleccionan cuidadosamente tanto el donante como el receptor pueden ser trasplantados con seguridad y efectividad (12,13).

En nuestro país, según el Registro Español de Trasplante Hepático del año 2015 el tipo de trasplante más frecuente es el trasplante ortotópico de donante cadáver 97,7% (6). El tipo de donante más frecuente es el donante por muerte encefálica, aunque está aumentado el número de donantes en asistolia controlada. Se realizan también trasplantes de donante vivo (1,6%), especialmente en edad pediátrica (6).

2.1.2. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS COMPLICACIONES

A partir de ahora se va a hablar del trasplante ortotópico en adulto ya que es el que se realiza en el centro en el que se ha realizado esta investigación.

Se va a realizar un resumen de las principales complicaciones que se pueden presentar durante el seguimiento de estos pacientes y del papel de la ecografía, que es la técnica de imagen de elección en el seguimiento del TH (14) y en el diagnóstico de las mismas.

2.1.2.1. Postquirúrgicas

El TH es un procedimiento quirúrgico de gran complejidad en la que hay que realizar al menos tres anastomosis vasculares y una biliar. El injerto hepático se coloca en localización ortotópica sin vesícula biliar. En la figura 1 se muestra un esquema con las 4 anastomosis necesarias.

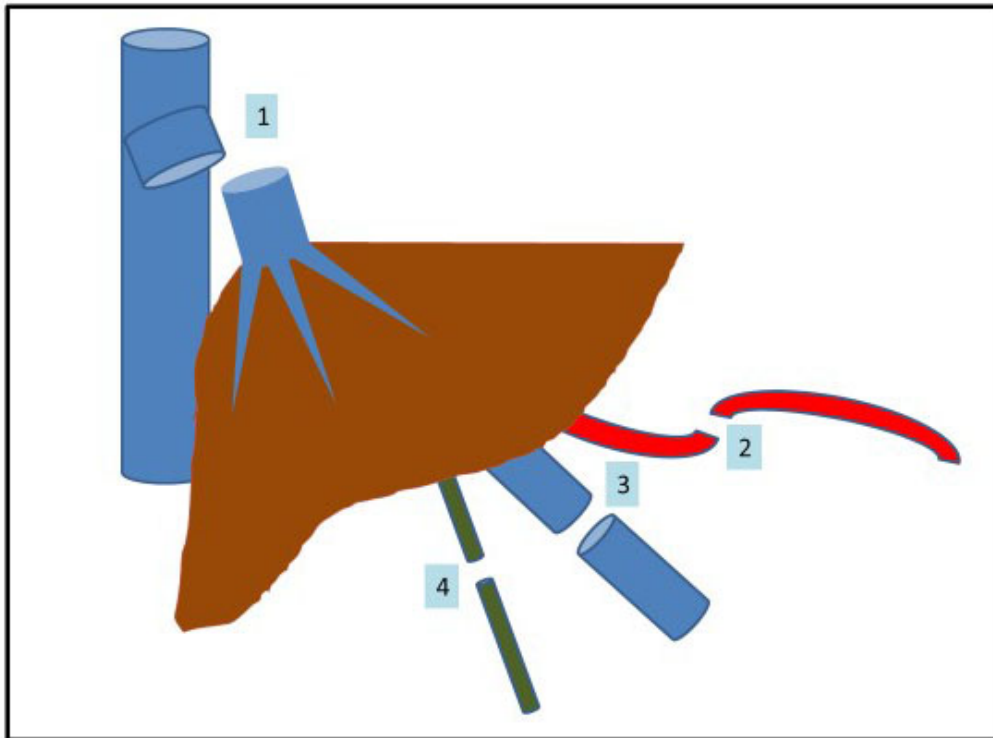


Figura 1. Se muestra un esquema de las 4 suturas habituales que se realizan en el TH. 1 anastomosis tipo Piggy Back con sutura de un muñón de las venas suprahepáticas del receptor con la vena cava suprahepática del injerto. 2 anastomosis de la arteria hepática. 3 anastomosis de la vena porta. 4 anastomosis de la vía biliar extrahepática.

En el postrasplante inmediato las complicaciones precoces más importantes son las quirúrgicas propiamente dichas (suturas vasculares y de la vía biliar), las infecciones y la disfunción del injerto (7).

Las complicaciones técnicas son la principal causa de retrasplante durante el primer año (6). En esta etapa es fundamental un seguimiento estrecho de los pacientes para en el caso de producirse, poder realizar un diagnóstico precoz de éstas y así anticipar medidas terapéuticas y la toma de decisiones.

En los centros en los que se realiza trasplante existe un protocolo de seguimiento ecográfico que incluye una evaluación inicial en las primeras 24 -48 h y controles posteriores en determinados momentos, más estrechos durante el primer mes, variable según el hospital.

La ecografía es una técnica asequible, sin radiaciones ionizantes, que se puede realizar en la cabecera del enfermo y que se puede repetir todas las veces que

sea necesario (15). Se considera una exploración fiable y reproducible cuando se realiza por facultativos con experiencia en la técnica (16).

En la ecografía basal se valora la ecoestructura del parénquima hepático, la vía biliar, la presencia de líquido libre perihepático, intraabdominal o de colecciones organizadas. La ecografía Doppler color, energía y espectral permite valorar la permeabilidad de los vasos, su espectro y hacer mediciones (figuras 2 y 3). Cuando el estudio Doppler no es concluyente se puede completar el estudio con contraste ecográfico intravenoso permitiendo valorar la permeabilidad de las estructuras vasculares, la perfusión parenquimatosa (presencia de infartos hepáticos, necrosis o abscesos), existencia de hematomas e incluso de sangrado activo (17). Por lo tanto, la ecografía tanto basal como Doppler y más recientemente técnicas avanzadas como el contraste ecográfico (18) juegan un papel fundamental tanto en el diagnóstico como en el seguimiento del TH siendo la prueba de primera línea a realizar pudiendo confirmar los hallazgos en caso preciso con angio-TC, angio-RM o colangio-RM (14).

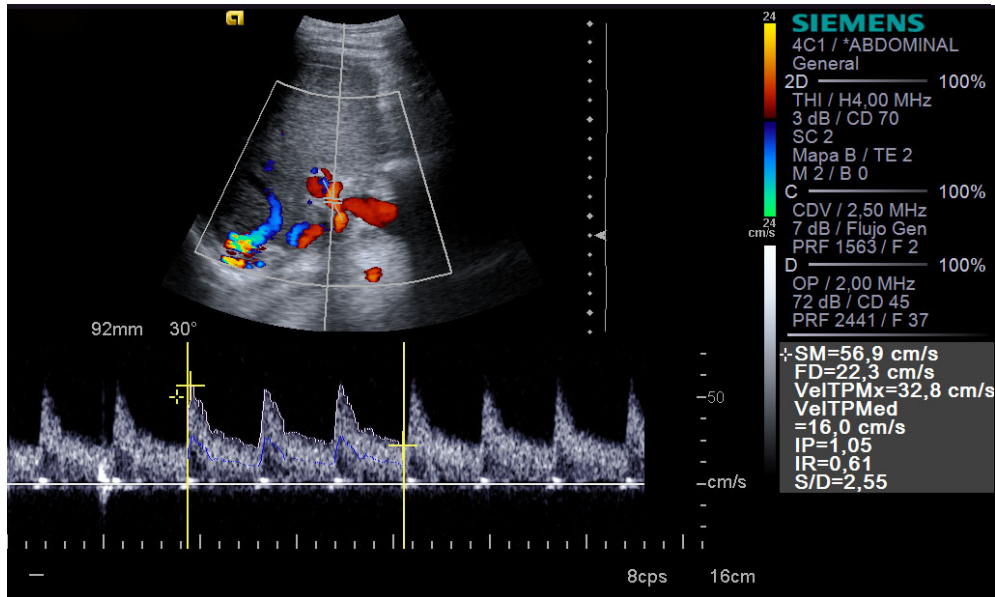


Figura 2. Exploración ecográfica Doppler normal de la arteria hepática de un paciente trasplantado. La morfología de la onda es normal, con un patrón de baja resistencia con diástole continua. A la derecha los parámetros obtenidos con una velocidad sistólica y un IR en rango normal.

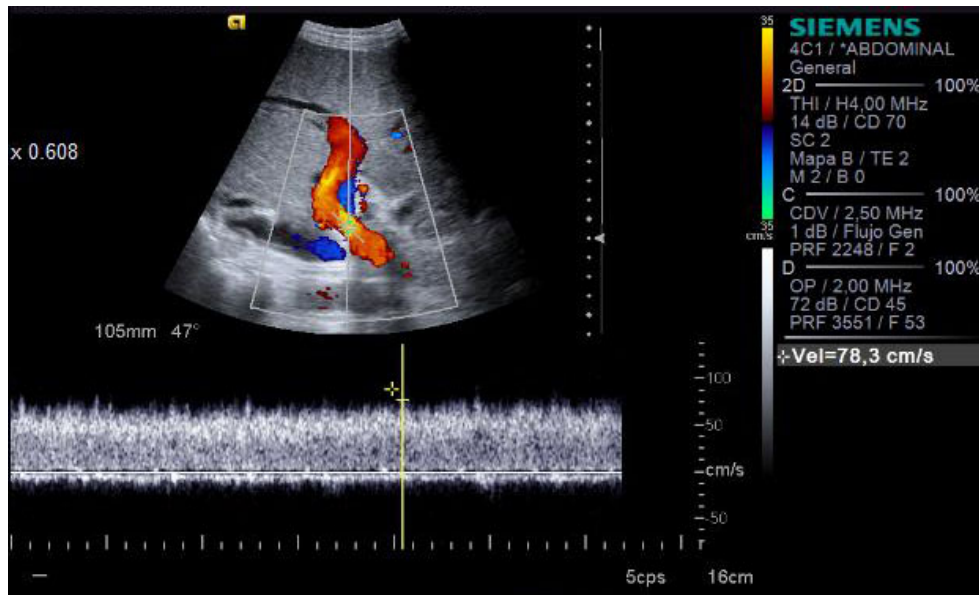


Figura 3. Exploración Doppler de la vena porta de un paciente a la semana del trasplante. Se evidencia flujo hepatópeto con velocidad elevada en la anastomosis (78,3 cm/s), normal en esta etapa. También se visualiza un hematoma retrohepático (flecha), hallazgo habitual en los primeros días del periodo postquirúrgico.

➤ COMPLICACIONES VASCULARES

Suceden hasta en el 9% de los pacientes (7). Son las complicaciones más temibles en el postoperatorio temprano ya que pueden condicionar la pérdida del injerto o el éxitus del paciente por lo que el diagnóstico precoz es fundamental para realizar el tratamiento adecuado bien quirúrgico, endovascular y /o farmacológico (anticoagulantes o fibrinolíticos) (19).

Como se ha mencionado más arriba, el trasplante hepático requiere al menos tres anastomosis vasculares (figura 1).

- Arteria hepática: habitualmente es término terminal. Si la arteria hepática del receptor es inadecuada, en ocasiones es necesario la interposición de injertos iliacos del donante entre la arteria receptora y la arteria del donante.
- Vena porta principal: término terminal, si existe trombosis extensa puede ser necesario interponer injertos iliacos.

c. Vena cava inferior:

- Tipo clásico: resección del segmento de la vena cava retrohepática del receptor y dos anastomosis terminales, craneal y caudal de la vena cava del donante a ambos cabos del receptor.
- Tipo Piggy Back con conservación de la vena cava del receptor y anastomosis de un muñón de las venas suprahepáticas del receptor con la vena cava suprahepática del donante. Esta técnica ha mostrado menos complicaciones (20). En España en los años 2013-2015 ha sido la técnica empleada en el 76,5% de los trasplantes (6).

Complicaciones arteriales

Son las más frecuentes en el postrasplante inmediato y las que se asocian a un peor pronóstico, condicionando en muchos casos la necesidad de retrasplante. Puede tratarse de estenosis, trombosis o menos frecuentemente de formación de pseudoaneurismas o fístulas y el síndrome de robo arterial.

- Trombosis de la arteria hepática: Es la complicación arterial más frecuente (entre 4-12% de los pacientes) y con peor pronóstico aumentando de forma significativa la mortalidad. El hígado trasplantado y especialmente la vía biliar son muy sensibles a la falta de vascularización arterial por lo que la obstrucción de la arteria hepática o sus ramas puede condicionar la pérdida del injerto. Dependiendo del tiempo transcurrido tras el TH se considera precoz (durante el primer mes) o tardía (19). En el caso de que se trate de una trombosis tardía, el paciente puede mantenerse asintomático y mostrar tan solo alteraciones analíticas o bien presentar colangitis de repetición, abscesos hepáticos y fugas o estenosis biliares. La ecografía Doppler es una técnica muy útil en el diagnóstico de la trombosis de la arteria hepática se basa en la ausencia de señal Doppler color y señal espectral (21), la administración de contraste ecográfico ayuda a confirmar el diagnóstico al demostrar ausencia de realce en la arteria (18). Cuando se produce una trombosis aguda precoz la evolución

natural va a ser la aparición de necrosis hepática con disfunción primaria severa del injerto y sepsis. Analíticamente se produce una marcada elevación de las transaminasas (perfil citolítico), leucocitosis y coagulopatía. El tratamiento en esta situación es el trasplante urgente, siendo fundamental el diagnóstico precoz para evitar la instauración del cuadro clínico y sus complicaciones. Si se realiza el diagnóstico antes de que se haya instaurado la necrosis hepática, se puede realizar trombectomía quirúrgica y en algunos casos se puede utilizar la fibrinólisis percutánea. Cuando la trombosis se produce de forma tardía puede haber dado tiempo a que se formen colaterales distales. En estos casos se puede plantear una actitud expectante con controles periódicos (22).

- Estenosis de la arteria hepática: En muchas ocasiones sucede sin sintomatología asociada, pudiendo evidenciarse tan solo disfunción del injerto o diagnosticarse tras una biopsia hepática. Si no se trata puede condicionar complicaciones biliares y una pérdida precoz o tardía del injerto (23). Es una complicación que suele presentarse durante los primeros meses del trasplante y si no se trata puede evolucionar a trombosis. Puede ser tratada quirúrgicamente con resección y reanastomosis o bien realización de angioplastia percutánea (24). En el estudio Doppler los criterios de estenosis incluyen un aumento focal de la velocidad ($V_{art} > 200$ cm/s) asociada a flujo turbulento en la exploración Doppler color y espectral, y distalmente a esta zona y de localización intrahepática curva arterial anómala con bajo IR (< 0.5) o incluso curva “tardus parvus” con velocidades picosistólicas disminuidas y tiempo de aceleración (TA) prolongado (> 0.8 s) (25).
- Pseudoaneurisma de la arteria hepática: Puede ser intra o extrahepático, temprano o tardío. Se produce habitualmente en la zona de la anastomosis, en ocasiones como complicación de angioplastia previa y en caso de localizarse a nivel intrahepático suele estar en relación con una biopsia previa. Es poco frecuente. Puede cursar de forma asintomática, como hemobilia o más raramente como hemoperitoneo (26). El pseudoaneurisma de la arteria hepática puede diagnosticarse con

ecografía Doppler. Se muestra como una estructura de aspecto quístico en el trayecto de la arteria que muestra flujo, habitualmente turbulento en su interior en el estudio Doppler (14).

- **Síndrome del robo arterial:** Se basa en la hipoperfusión del parénquima hepático por una disminución del flujo en la arteria hepática que se desvía a otras ramas arteriales procedentes del mismo tronco común con menor resistencia al flujo (gastroduodenal y sobre todo la arteria esplénica) (27). Es un síndrome poco frecuente de etiología no aclarada que se ha relacionado con tiempos de isquemia prologados o con el rechazo agudo. También se ha relacionado con un aumento de flujo portal, fenómeno frecuente en el postrasplante (28). Puede condicionar disminución significativa del flujo arterial y por lo tanto daño isquémico en el injerto y en la vía biliar, al igual que en los casos de estenosis y trombosis arterial. El estudio Doppler puede orientar su diagnóstico evidenciando un aumento del IR (>0,8) y velocidades en arteria hepática habitualmente menores de 35 cm/s, no obstante no existen criterios ecográficos específicos para su diagnóstico en la actualidad (27) por lo que el diagnóstico suele confirmarse por angiografía.

Complicaciones en la vena porta

Son menos frecuentes que las arteriales lo que probablemente se relaciona con un mayor calibre del vaso.

- **Trombosis:** tiene una incidencia aproximada de 2%, es una complicación poco frecuente y el 80% ocurre el primer mes. Suele estar relacionada con complicaciones en la técnica quirúrgica (diferente calibre de la vena porta del donante y del receptor, antecedente de trombosis portal), estados de hipercoagulabilidad y alteraciones en vena cava o suprahepáticas que enlentescan el flujo portal (29). En la ecografía Doppler se puede identificar contenido hiper o hipoecogénico en su interior y se diagnostica evidenciando ausencia de flujo en la exploración

Doppler color en su luz, de forma parcial o completa (14). La administración de contraste ecográfico permite confirmar el diagnóstico al mostrar el trombo como una zona de ausencia de realce.

- **Estenosis:** tiene una incidencia de 1% y está relacionada con la sutura quirúrgica (29). En el estudio Doppler color puede identificarse aliasing anastomótico y postanastomótico y un ratio de velocidades anastomótico/preanastomótico $> 3:1$ en el Doppler espectral (30). Se pueden identificar además otros signos de HTP (como ascitis o circulación colateral).

Estenosis/trombosis de las venas suprahepáticas y de la vena cava

En la actualidad en la mayoría de los centros se realiza la anastomosis que se realiza en la vena cava es de tipo Piggy back. Sus complicaciones pueden ser la hemorragia y el síndrome de Budd Chiari por estenosis o trombosis (31). El síndrome de Budd Chiari es una complicación infrecuente (menor de 1%). Los pacientes pueden presentar edema, ascitis refractaria y esplenomegalia. En las venas suprahepáticas, la curva obtenida en el estudio Doppler es monofásica (normalmente es bifásica en el trasplante) o puede presentar flujo hepatópeto (en lugar de hacia el corazón) o con velocidades muy disminuidas. Cuando la estenosis de la vena cava es significativa en ocasiones puede objetivarse en modo B como un estrechamiento. Se asocia a flujo turbulento y fenómeno de aliasing en Doppler color y aumento de las velocidades en la zona de la estenosis. Se pueden identificar otros signos indirectos como hepatomegalia, ascitis, alteraciones en la ecogenicidad secundarias a alteraciones en la perfusión e hipertensión portal (19). La trombosis de la VCI se diagnostica por la visualización del trombo intramural y/o por la ausencia de flujo en el estudio Doppler.

➤ COMPLICACIONES BILIARES

Se dan entre un 15 y un 25% de los casos, siendo las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes (32). Pueden ser estenosis, fugas, bilomas, litiasis, barro, mucocelos, disfunción de esfínter de Oddi y hemobilia. Se van a comentar las que tienen mayor relevancia y repercusión clínica.

- Las fugas biliares: Se consideran precoces o tardías en función de si se producen antes o después de un mes tras el TH. Constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de estenosis. (33). Se producen habitualmente en la zona de la anastomosis, si se producen en otra localización pueden estar en relación con problemas en la vascularización arterial (34). El tratamiento puede ser quirúrgico o percutáneo en función de la situación clínica del paciente (35,36) La bilis fugada tiende a acumularse en el lecho subhepático formando un biloma que se puede detectar en el estudio ecográfico y que debe ser vigilado en controles posteriores. Su tratamiento habitual es el drenaje percutáneo (33).

- Estenosis
 - Anastomóticas: Son las más frecuentes. Suelen ser únicas y cortas y se relacionan con complicaciones técnicas durante la realización de la anastomosis, fugas biliares previas o isquemia. Se producen fundamentalmente durante el primer año tras el trasplante (37). Habitualmente se solucionan con tratamiento endoscópico o percutáneo con dilatación y stent (38–40) aunque en algunas ocasiones es necesario el tratamiento quirúrgico (33).

 - No anastomóticas: Se producen en localizaciones diferentes a la anastomosis. La causa suele ser complicaciones en la arteria hepática, alteraciones en la preservación del injerto con prolongados tiempos de isquemia fría o factores inmunológicos. (41). Es característica la presencia varias zonas de estenosis en la vía biliar principal y en las ramas intrahepáticas. La apariencia

colangiográfica se asemeja a la de una colangitis esclerosante primaria. El manejo endoscópico es más complicado ya que las estenosis suelen reaparecer precisando múltiples intervenciones (42). Esta complicación ensombrece el pronóstico de estos pacientes ya que gran parte de ellos precisará trasplante (43) o fallecerá por complicaciones (33).

La primera prueba de imagen a realizar ante la sospecha de complicaciones biliares es la ecografía que permitirá valorar si existe dilatación de la vía biliar, o la presencia de bilomas. En la actualidad la prueba de elección para el estudio de la vía biliar es la colangioRM, que mediante las secuencias colangiográficas con alta potenciación en T2 permite una excelente visualización de las estenosis de la vía biliar (44).

2.1.2.2. Parenquimatosas

Se entiende como complicación parenquimatosa aquella que afecta al injerto y que no es producida por un daño en el árbol vascular o el árbol biliar derivado de la cirugía. Fundamentalmente se trata de disfunción primaria del injerto, rechazo, infecciones, hepatitis tóxica y la recidiva de la enfermedad de base.

Tras el primer año las complicaciones vienen derivadas de la recidiva de la enfermedad de base, rechazo crónico y complicaciones tardías en relación con la inmunosupresión.

Los pacientes trasplantados son pacientes complejos, en los que muchas veces las complicaciones pueden sospecharse por alteraciones analíticas inespecíficas y en las que finalmente se llega a un diagnóstico de exclusión descartando posibles etiologías y con frecuencia es necesario recurrir a la biopsia hepática. La ecografía se emplea para obtener tanto información morfológica como hemodinámica del injerto, ayudando a descartar complicaciones vasculares y biliares.

Desde hace unos años ha aparecido una técnica ultrasonográfica, la elastografía que está en plena evolución y que se está empleando como una herramienta más para obtener una información más completa de la situación del parénquima

hepático, tanto en hepatopatías como en el seguimiento del hígado trasplantado. Sobre esta técnica y su utilidad va a tratar la segunda parte de la introducción.

➤ DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

La disfunción del injerto se relaciona habitualmente con complicaciones vasculares, biliares y rechazo. Si la disfunción se produce desde las primeras horas del trasplante y no se relaciona con causa alguna conocida se denomina disfunción primaria del injerto (45). Hoy en día es poco frecuente (entre 2-10%) pero conlleva un alto riesgo para el paciente pudiendo precisar retrasplante. (46) Si es necesario un retrasplante urgente se habla de fallo primario del injerto. La etiopatogenia de esta entidad no está aclarada y se relaciona con la lesión de isquemia-reperfusión, con tiempos prolongados de isquemia fría y con las características del donante (45). Para realizar este diagnóstico hay que excluir otras etiologías que justifiquen el cuadro. En este caso el estudio ecográfico se emplea para descartar complicaciones vasculares o biliares. Es necesario confirmar el diagnóstico con biopsia.

➤ RECHAZO

En el postrasplante inmediato se pueden producir dos tipos de rechazo.

El hiperagudo, poco frecuente, se desencadena en casos de incompatibilidad ABO, por lo que solo sucede en trasplantes con extrema urgencia y conduce a un fallo primario del injerto siendo preciso el retrasplante (47) .

El rechazo agudo es muy frecuente (30%) sucede en las primeras semanas y consiste en una respuesta inmune celular frente a antígenos HLD mediada por linfocitos T por lo que también es conocido como rechazo agudo celular y se trata intensificando la terapia inmunosupresora (48). La ecografía se emplea para descartar otras complicaciones.

El rechazo crónico se caracteriza por la tendencia a la desaparición de los ductos biliares interlobulillares y septales. Lo habitual es que aparezca a partir de los 6 meses, aunque en ocasiones puede aparecer antes (49). Solo tiene tratamiento eficaz en fases tempranas y puede causar la pérdida del injerto. Con los nuevos tratamientos inmunosupresores, en la actualidad su incidencia está en torno al

2-3% de los pacientes (50) y constituye la causa porcentual de retrasplante en el 15,9 % (tras el primer trasplante) y 20,5% (tras el segundo retrasplante) según la memoria del Registro Español de Trasplante Hepático del año 2015 (6).

➤ INFECCIONES

El agente etiológico y el tipo de infección están muy relacionados con el tiempo de evolución desde el trasplante. Durante el primer mes se producen infecciones nosocomiales, en el periodo más temprano en relación con la técnica quirúrgica y posteriormente y en estrecha relación con tiempos de hospitalización prolongados se pueden producir neumonías, infecciones urinarias, infecciones de catéteres intravenosos etc. En una etapa intermedia (entre el segundo y sexto mes), coincidiendo con una fase de altos niveles de inmunosupresores son frecuentes las infecciones oportunistas, bien por bacterias o por virus (citomegalovirus, recurrencia de la infección por VHC, virus de Epstein Barr fundamentalmente). Menos frecuentemente se producen infecciones fúngicas (Cándida, Aspergillus, Pneumocystis Jirovecii, entre otros). Pasados seis meses, cuando el tratamiento inmunosupresor es menos intenso, la frecuencia y el tipo de infecciones bacterianas es prácticamente similar a las de la población general (51) con la diferencia de que el diagnóstico de estos pacientes es más complicado ya que la sintomatología es mucho más larvada por el tratamiento inmunosupresor (46,47). El diagnóstico es analítico y microbiológico y el papel de la ecografía es descartar según la infección, la presencia de abscesos hepáticos o complicaciones vasculares y biliares.

Se va a realizar un breve comentario sobre la infección por citomegalovirus por su especial relevancia:

- Citomegalovirus (CMV): Es una causa frecuente de morbilidad después del trasplante hepático. El riesgo de presentarse depende de la situación serológica del donante y el receptor. El mayor riesgo se produce cuando el receptor es seronegativo y el donante es seropositivo. Por otra parte, en un receptor seropositivo infección la puede reactivarse o incluso sobreinfectarse por un donante también seropositivo. La situación de menor riesgo es cuando son seronegativos tanto donante como receptor,

aun así, existe el riesgo de adquirir la infección por CMV. Según estas situaciones se emplean distintos regímenes de profilaxis con antivirales. La infección por CMV se ha relacionado con un mayor riesgo de rechazo y de la aparición de otras infecciones (51).

➤ RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD DE BASE

La expresión clínica y el manejo dependerán de la naturaleza de la enfermedad primaria.

En el caso de patología autoinmune, las tres enfermedades más frecuentes son la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria. Los resultados obtenidos tras el trasplante son buenos con una supervivencia de 90 y 70% al año y a los 5 años del TH respectivamente, pero es frecuente la recurrencia sobre el injerto (entre el 10 y el 50% de los casos) (52) condicionando a lo largo de los años y con más frecuencia en el caso de la colangitis esclerosante primaria la necesidad de retrasplante (53).

Tienen especial relevancia las recurrencias de las hepatitis virales en nuestro medio, fundamentalmente la recidiva de la infección por VHC. La recurrencia es un hecho universal en pacientes con carga viral detectable en el momento del trasplante (54) lo que condiciona una disminución significativa en la supervivencia de estos pacientes si son comparados con receptores de TH VHC negativo. De hecho, constituye la principal causa de pérdida del injerto en los pacientes con cirrosis por VHC (55). Además, la evolución hacia la cirrosis es más rápida, de tal forma que hasta en un 50% de los casos desarrollan cirrosis a los 5 años tras el trasplante, y también es más agresiva con un primer episodio de descompensación tras una media de 8 meses tras el diagnóstico de cirrosis (56). Tal y como se ha mencionado más arriba, la aparición de nuevos tratamientos antivirales está cambiando este escenario. En la actualidad los pacientes HVC positivos y los pacientes con infección por VHC en lista de espera para TH tienen indicación de recibir tratamiento antiviral por un lado para evitar la reinfección del injerto y por otro lado porque en algunos casos se puede producir mejoría de la función hepática que haga salir al paciente de la lista de espera de TH (57)

2.1.2.3. Patología tumoral

En cuanto a la patología tumoral, la recurrencia de HCC se produce en un 10% de los pacientes que cumplían los criterios de Milán previamente al trasplante y en 60% de los pacientes que no los cumplían (58). La indicación de TH en pacientes con colangiocarcinoma sigue siendo controvertida por las altas tasa de recidiva (frecuentemente en la anastomosis quirúrgica) (7).

Los pacientes trasplantados, tienen un riesgo de desarrollar neoplasias de entre el 5 y el 15%. Se ha descrito un riesgo hasta tres veces mayor que en la población general (59). La patología tumoral primaria más frecuente tras el trasplante son las neoplasias de piel y los trastornos linfoproliferativos. Estos procesos suelen presentarse a edades más tempranas y mostrar una evolución más agresiva que en la población general por lo que es fundamental un diagnóstico precoz para ajustar el tratamiento inmunosupresor (46).

La ecografía abdominal es la técnica de imagen habitual en el seguimiento de los pacientes trasplantados hepáticos pudiendo detectar la aparición de lesiones en parénquima hepático o en otros órganos sólidos a nivel abdominal.

2.2. ELASTOGRAFÍA: SONOELASTOGRAFÍA

Se trata de un conjunto de técnicas ultrasonográficas que permiten medir la elasticidad de un tejido o lesión. Esta información se aplica en medicina partiendo de la premisa de que hay diferente elasticidad en el tejido sano comparado con el tejido patológico. A mayor rigidez, mayor patología ya que en numerosos procesos patológicos y tumorales el tejido normal es modificado o sustituido por otro de mayor consistencia (60).

En la actualidad hay varios grupos de investigación trabajando activamente en el estudio de estas técnicas que están en plena evolución.

2.2.1. BASES FÍSICAS

Conceptos básicos en elastografía

- Elasticidad: Propiedad general de los cuerpos sólidos, en virtud de la cual recobran más o menos completamente su extensión y forma, tan pronto como cesa la acción de la fuerza que las deformaba.
- Rigidez: es la resistencia que opone un material a la deformación, y se relaciona de manera inversa con la elasticidad. Cuanto más elástico es un tejido, menos rígido es y a la inversa. La rigidez de un órgano está condicionada por su estructura y sus límites.
- La distensión o el cambio de tamaño o forma que experimenta un material al aplicarle una fuerza se denomina strain y se expresa como un ratio.
- Módulos de elasticidad: Son la descripción matemática de la tendencia de deformación elástica de un material. Los materiales más rígidos tienen módulos de elasticidad más elevados. Hay diferentes módulos elásticos:
 - El módulo de Young (E) describe la tendencia la deformación de un objeto en el eje de aplicación de fuerzas opuestas en el plano longitudinal. Representa la respuesta de los tejidos a las fuerzas de cizallamiento y se expresa en KiloPascuales (KPa).
 - Módulo de compresibilidad (K): Describe los cambios de volumen que experimenta un material bajo la acción de esfuerzos (generalmente compresores) que actúan perpendicularmente a su superficie. No implica cambio de forma, tan solo de volumen.
 - Módulo elástico transversal (G): Describe el cambio de forma que experimenta un material bajo la acción de esfuerzos cortantes o de cizallamiento. No implica cambios de volumen, tan solo de forma. También se le llama módulo elástico tangencial y módulo elástico cortante.

- Ley de Hooke: Cuando estiramos o comprimimos un muelle, éste cambia su longitud y reacciona ejerciendo una fuerza recuperadora en sentido opuesto al de la fuerza aplicada y cuyo módulo aumenta con la deformación. El alargamiento / acortamiento que experimenta un material es directamente proporcional a la fuerza aplicada.

La rigidez de un tejido puede ser definida por sus módulos elásticos, que son medidas de la resistencia a la deformidad, en compresión/tensión (módulo de Young) y bajo fuerzas de cizallamiento (módulo transversal). Los tejidos con un módulo elástico elevado, como el tejido fibroso, son más resistentes a la deformación que tejidos más blandos como la grasa.

La relación entre estrés y distensión está representada en el Módulo de Young por la siguiente fórmula:

$$E = \delta / \epsilon$$

Dónde:

E es el módulo de elasticidad longitudinal

δ es la presión ejercida sobre el área de sección transversal del objeto

ϵ es la deformación

Tipos de onda: La Elastografía es una técnica que se basa en medir el desplazamiento de los tejidos tras la aplicación de una fuerza, tras la aplicación de ésta se pueden producir dos tipos de ondas (61):

- Onda de compresión o longitudinal: las partículas se mueven en la misma dirección en que se propaga la onda.
- Onda de cizallamiento o transversal o shear wave: Las partículas se mueven en dirección perpendicular a la que se propaga la onda.

Unidades de medida en elastografía:

- Metros/segundo (m/s) se emplea para medir la velocidad de la onda de cizallamiento.
- KiloPascuales: El Pascal (Pa) es una unidad de presión del Sistema Internacional de Unidades. Se define como la presión que ejerce una fuerza de 1 Newton sobre una superficie de 1 metro cuadrado.

2.2.2. TIPOS DE ELASTOGRAFÍA

Según el mecanismo de producción de las ondas y el tipo de ondas producidas tras la aplicación de una fuerza, hay dos grandes grupos de técnicas elastográficas ecográficas: elastografía de compresión o strain (que es cualitativa), y elastografía por onda de cizallamiento (que es cualitativa y cuantitativa) (62).

Se ha desarrollado también la técnica de elastografía con RM, se realiza generando ondas pulsátiles mediante un vibrador externo que se transmiten al hígado del paciente de forma continua. Se basa en la medición de las ondas de cizallamiento producidas. El software del equipo proporciona información cuantitativa midiendo el grado de rigidez en KPa y también proporciona un elastograma en color (63).

2.2.2.1. Elastografía de compresión o strain

Mide la deformación relativa de un medio con respecto a otro cuando se aplica una fuerza. También se llama real time elastography o elastografía a tiempo real. El ecografista realiza una compresión con el transductor condicionando una deformación de los tejidos en el eje de la compresión. La deformación se estima en modo B y se expresa la deformación relativa en un elastograma o mapa visual (en color o en blanco y negro) (62).

Esta técnica se emplea en mama, tiroides, próstata (vía transrectal) y páncreas (vía endoscópica). También se ha empleado en hígado destacando la técnica de Hitachi Real Time Elastography (Hi-RTE)

Algunas técnicas en lugar de emplear la compresión externa manual, aprovechan movimientos fisiológicos de tejidos como el latido cardiaco para producir la compresión

Su limitación es que no se trata de una técnica cuantitativa por lo que no ofrece valores numéricos absolutos, sino que ofrece la información en un mapa de color y muestra los datos en ratios.

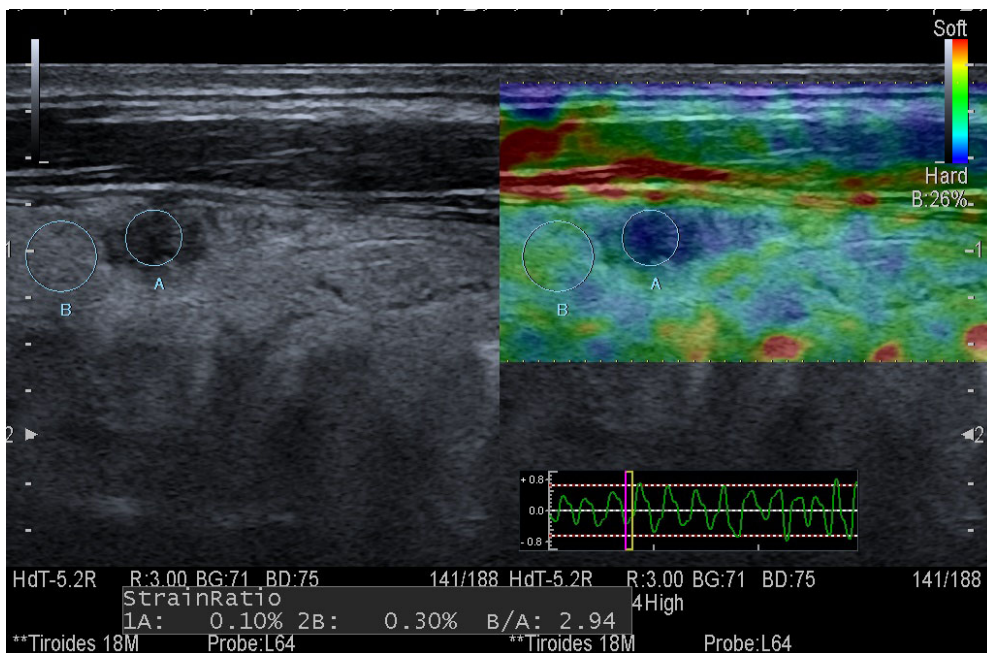


Figura 4. Elastografía de compresión en la glándula tiroides. Se muestra a la izquierda una imagen en modo B de un corte longitudinal de un lóbulo tiroideo, a la derecha el mapa de color obtenido mediante la elastografía. Los círculos son los ROI, zonas elegidas para realizar la medición. El ROI A está colocado sobre una zona azul oscuro del elastograma que corresponde a un nódulo en escala de grises y que según la escala técnica (Hitachi) corresponde a una zona de dureza muy elevada en comparación con el resto del tiroides (ROI B). Esto la hace sospechosa para un carcinoma de tiroides.

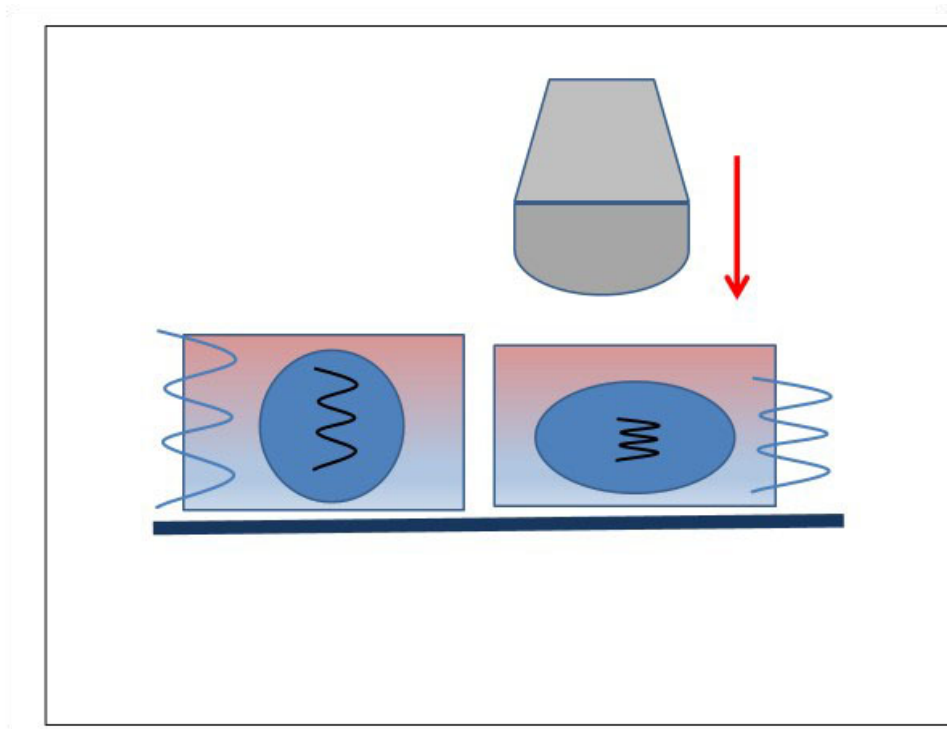


Figura 5. Esquema de la técnica de elastografía de compresión basada en la deformación del tejido por la presión a la que es sometido. En el esquema se representa una lesión (círculo azul) en el seno de un tejido (rectángulo). En la parte izquierda del esquema no se está ejerciendo presión. A la derecha se muestra el diferente grado de deformación de la lesión y el tejido tras aplicar la misma fuerza sobre ambos con la presión del transductor.

2.2.2.2. Elastografía por onda de cizallamiento o shear wave

Este tipo de elastografía mide la velocidad de desplazamiento de la onda de cizallamiento (m/s) e infiere un módulo de elasticidad obteniendo una medida cuantitativa. Algunas de las técnicas pueden ofrecer además un elastograma cualitativo.

Al contrario que ocurre con la elastografía de compresión, (en que la partícula se mueve en la misma dirección de la propagación de las ondas), en las técnicas basadas en shear-wave la oscilación de las partículas ocurre perpendicularmente al frente de la onda.

La velocidad de esta onda depende del medio en el que se propaga, es decir de su densidad y de su módulo de elasticidad, datos que se pueden obtener a partir de la velocidad de la onda de cizallamiento mediante la siguiente fórmula:

$$E=3pV_s$$

E es el módulo de elasticidad longitudinal expresado en KiloPascales, p es la densidad del tejido y V_s es la velocidad de la onda de cizallamiento.

A mayor velocidad de cizallamiento, menor elasticidad y mayor rigidez del tejido estudiado (62).

Hay 3 tipos distintos diferenciados de elastografía shear wave en las guías clínicas de la EFSUMB:

- Elastografía de transición (transient elastography) – Fibroscan: La onda de cizallamiento se genera por medio de pequeños impulsos mecánicos en la piel mediante un dispositivo externo que produce vibraciones mecánicas (pistón) a 50 Hz. Junto a este dispositivo está colocado un transductor ecográfico que obtiene una imagen en modo M del desplazamiento y a partir de la pendiente de la curva calcula la velocidad de la onda de cizallamiento. La elasticidad se mide en KiloPascales. A mayor rigidez mayor fibrosis y mayor valor de KPa (64). Se emplea para medir la fibrosis hepática y es una técnica en la que se tiene amplia experiencia, validada con los resultados de biopsia hepática como estándar (65).
- Shear wave speed imaging: Utiliza fuerzas de la radiación acústica para crear un tren de pulsos que produce un frente de múltiples ondas en el tejido que se focaliza a distintas profundidades y utiliza ecografía supersónica para seguir y medir la velocidad del desplazamiento de dichas ondas en tiempo real. Crea un mapa de color de velocidad o elasticidad que se superpone a una imagen en modo B. Este mapa sirve para elegir las zonas donde colocar los ROI y obtener el resultado a dichos niveles. Los resultados se pueden expresar tanto en m/s (velocidad) o KiloPascales (elasticidad) (66). Existen diferentes casas comerciales que han desarrollado este tipo de elastografía y la han implementado a sus ecógrafos, las principales son: Supersonic SWI, Toshiba SW, SWE General Electric y ElastoQ (Philips).

- Elastografía Point shear wave: Es un método elastográfico cuantitativo en basado en la medición de la velocidad de cizallamiento de las shear waves generadas mediante fuerzas de radiación acústica. Como el impulso acústico es un punto, pertenece a la categoría clasificada por la EFSUMB como Point Shear Wave Elastography. Existen tres tipos de elastografía basadas en esta técnica: ARFI (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA), ElastoPQ (Philips) y recientemente SWM Hitachi (67).

Estas técnicas miden la velocidad de cizallamiento en un ROI de tamaño variable según la casa comercial. Los datos que proporciona el software de equipo vienen expresados en m/s en el caso de ARFI Siemens y en m/s y también en KPa en ElastoPQ y SWM Hitachi.

El método más estudiado y empleado es ARFI de la casa Siemens, pero Phillips dispone de un método muy similar, ElastoPQ. Ambas casas lo han implementado en varios de sus ecógrafos. Recientemente Hitachi lo ha implementado también en uno de sus ecógrafos.

Esta tesis se ha realizado con la técnica ultrasonográfica Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) y el software Virtual Touch de Siemens, que permiten cuantificar la rigidez tisular con un software integrado en un ecógrafo convencional. Mediante un transductor modificado se emite un tren de pulsos cortos (aprox. 100 μ s) de alta energía y de frecuencia de repetición baja. Estos pulsos producen un desplazamiento en el tejido que genera las ondas de cizallamiento que se propagan en dirección transversal a los pulsos acústicos (figura 6). Mediante esta técnica se puede medir la velocidad de propagación de la onda de cizallamiento, y de ella inferir la rigidez del parénquima. Se trata de un parámetro biológico considerado análogo a la elasticidad (68).

La elastografía tipo ARFI se ha empleado fundamentalmente en hepatopatías, como se comentará más adelante. También se han realizado estudios clínicos para evaluar la utilidad de ARFI en múltiples órganos y lesiones como nódulos tiroideos, nódulos mamarios, tumores hepáticos y renales, y valoración de ablación tras radiofrecuencia entre otros. La realización de la técnica se va a explicar detalladamente en el apartado de elastografía y hepatopatías.

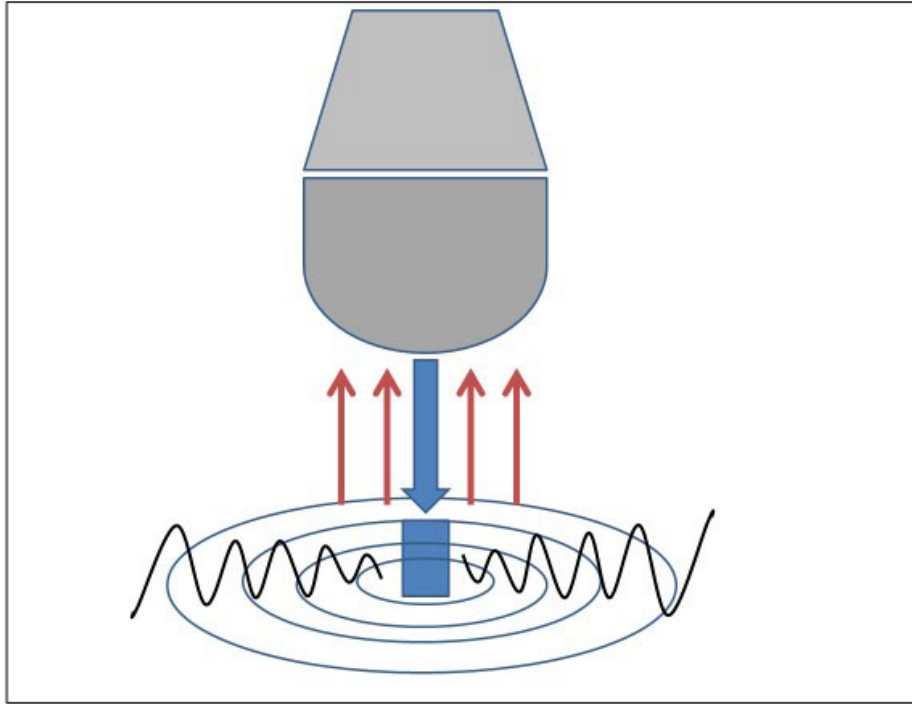


Figura 6. Esquema de la técnica ARFI en la que el transductor emite un estímulo acústico (flecha azul) que ejerce su acción sobre un ROI generando una onda de cizallamiento que a su vez es detectada por el transductor mediante pulsos de detección (flechas rojas).



Figura 7. Resumen de las técnicas de elastografía.

2.2.3. PRINCIPALES APLICACIONES DE LA ELASTOGRAFÍA

La indicación más establecida y generalizada de la elastografía es para medir la rigidez del parénquima hepático, algo que se desarrollará más extensamente en el siguiente punto.

Se trata de una técnica relativamente reciente y se está estudiando su aplicación en otros muchos órganos y tejidos, pero en muchos casos aún no se han realizado estudios que validen su aplicación.

Según la reciente actualización de las guías de la EFSUMB deben realizarse por personal adecuadamente entrenado y el en caso de las técnicas que se realizan mediante la exploración ecográfica, deben ser efectuadas por personal con experiencia en ecografía en modo B (67).

- Se han estudiado tanto la elastografía por compresión como la elastografía por onda de cizallamiento en la mama, para la valoración de nódulos apoyando la sospecha de benignidad o malignidad a la hora de decidir biopsia o control, siempre como información complementaria al estudio ecográfico basal (69,70).
- En el tiroides también se han estudiado ambos tipos de elastografía mostrando que son una herramienta más para diferenciar los nódulos tiroideos benignos de malignos y puede ser empleada en el seguimiento de lesiones con PAAF negativa para malignidad o en el bocio multinodular para seleccionar los nódulos a estudiar con PAAF (69). El sistema de informe TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) es una herramienta que sirve para categorizar los nódulos tiroideos y que incluye la dureza de los nódulos estimada mediante elastografía como un parámetro más para estratificar su riesgo de malignidad (71). La mayoría de los estudios de la aplicación de la elastografía en el tiroides emplean elastografía de compresión. También se ha referido en la literatura la utilidad para diferenciar nódulos benignos y malignos en el caso de elastografía tipo ARFI (72) aumentando la especificidad con respecto a la ecografía basal en especial en nódulos menores de 1 cm (73)

- En el tracto gastrointestinal, se ha empleado para ayudar a caracterizar las lesiones parietales de las asas como inflamatorias o fibróticas (crónicas). En el caso de la elastografía por compresión se ha empleado para evaluar la contractilidad gástrica (69).

- Ecoendoscopia:

Lesiones pancreáticas: es una herramienta complementaria para la caracterización de lesiones focales. Sirve para apoyar el diagnóstico de sospecha de lesiones malignas. Sin embargo, no permite ayudar en el diagnóstico diferenciar de pancreatitis crónica de adenocarcinoma ya que en ambos casos aumenta la rigidez.

Adenopatías: se ha demostrado su utilidad para diferenciar adenopatías patológicas. Ayuda a identificar los ganglios más sospechosos para elegir en cuales realizar biopsia (69).

- Próstata: Permite identificar áreas de mayor sospecha en la ecografía transrectal y por lo tanto orientar las zonas a biopsiar (74).
- Musculo esquelético: Se ha estudiado más ampliamente la elastografía por compresión lleva poco tiempo empleándose la elastografía por onda de cizallamiento. Su utilidad se basa en que la patología altera las propiedades biomecánicas de músculos y tendones ayudando a diagnosticar tendinopatías (por ejemplo en el tendón de Aquiles) o valorar la evolución del tratamiento rehabilitador en casos de espasticidad muscular (69,75).

Se está estudiando la utilidad de las elastografía en múltiples áreas ya que, aunque por sí sola no permite en muchos casos llegar a un diagnóstico, sí se trata de una herramienta más que permite ayudar a la hora de tomar decisiones en el manejo del paciente. Se puede realizar en la misma exploración que el estudio ecográfico, apenas aumenta la duración de la exploración y no asocia radiación ni efectos adversos.

2.2.4. ELASTOGRAFÍA Y HEPATOPATÍAS

Los distintos tipos de hepatopatías son un gran problema de salud por su prevalencia y por la elevada morbi- mortalidad que asocian. Tienen un recorrido común hacia la fibrosis del parénquima y en caso de mantenerse pueden progresar hacia cirrosis con sus múltiples complicaciones (hipertensión portal, fallo hepático y posibilidad de aparición de hepatocarcinoma).

Conocer el grado de fibrosis es fundamental para planificar el tratamiento, prever una posible respuesta al mismo, conocer el potencial de malignización y para planificar el seguimiento de los pacientes (76,77), también para identificar a los pacientes con hipertensión portal, en este sentido se han publicado trabajos que han medido la rigidez hepática y también la esplénica y han encontrado relación de ambas con la hipertensión portal (78,79).

La biopsia hepática es la técnica gold estándar para estimar el grado de fibrosis hepática. Aporta información no sólo sobre el grado de fibrosis, también sobre la actividad necroinflamatoria, la presencia de esteatosis y sobre la etiología del daño hepático. La escala histológica METAVIR es la más utilizada a nivel internacional para el estudio histológico del hígado, y está validada en pacientes con hepatopatía crónica VHC (80,81). Es una escala cualitativa visual que valora el grado de fibrosis con la letra F y la actividad inflamatoria con la letra A. Establece 5 estadios: F0 no fibrosis, F1 fibrosis leve, F2 fibrosis significativa, F3 fibrosis avanzada y F4 cirrosis (Tabla 2). La presencia de fibrosis en estados F2 o superior tiene repercusión clínica, ya que es indicación de tratamiento.

F: GRADO DE FIBROSIS	A: ACTIVIDAD INFLAMATORIA
F0: Hígado sano	A0: Sin actividad
F1: Fibrosis portal sin septos	A1: Leve
F2: Fibrosis portal con algunos septos	A2: Moderada
F3: Múltiples septos	A3: Severa
F4: Cirrosis	

Tabla 1. Escala histológica METAVIR

Las desventajas de la biopsia hepática son que se trata de un procedimiento cruento, caro, con riesgo de complicaciones graves, con variabilidad inter observador y que solo valora una pequeña parte del parénquima hepático que puede no reflejar la situación global del órgano (82,83). Debido a esto ha habido un gran interés por el desarrollo de técnicas no invasivas que permitan estimar el grado de fibrosis.

Algunas de las técnicas elastográficas shear wave tienen validada su correlación entre la escala METAVIR y el valor de sus determinaciones, otras técnicas más recientes, están en proceso de validación.

El concepto fundamental del estudio de elastografía hepática es que, tal y como se ha comentado en las bases físicas, a mayor rigidez, mayor patología y por tanto mayor riesgo de presentar complicaciones.

La mayor parte de los estudios se han realizado en pacientes con hepatopatías virales crónicas, sobre todo por VHC, proporcionando un valor numérico que permite estimar el grado de fibrosis en estos pacientes (67). Pero hay que tener en cuenta que la rigidez del parénquima hepático se puede elevar por otros motivos. Se ha documentado este aumento, medido con diferentes técnicas de elastografía, en caso de congestión secundaria a fallo cardíaco (84,85), colestasis (86) inflamación (87) e hipertensión portal. En el centro en el que se ha realizado esta tesis doctoral se está llevando a cabo un estudio sobre el síndrome obstructivo sinusoidal en pacientes trasplantados con progenitores hematopoyéticos. En los resultados preliminares se ha evidenciado un aumento significativo de los valores de la rigidez hepática en estos pacientes que se normalizaron tras el tratamiento (88).

Se va a comentar la utilidad de las diferentes técnicas elastográficas en el estudio del hígado siguiendo el siguiente guion:

2.2.4.1. Shear wave speed techniques

- Elastografía de transición (Fibroscan)
- Point shear wave speed measurement
- Shear wave speed imaging

2.2.4.2. Strain/displacement techniques

2.2.4.1. Shear wave speed techniques

➤ Elastografía de transición (Fibroscan)

Es la más estudiada ya que se introdujo en 2003.

Se va a explicar cómo se realiza ya que es la técnica sobre la que se tiene más experiencia y porque la postura del paciente y el lugar en el que se realizan las mediciones es común a otras técnicas de elastografía.

Se realiza con el paciente en decúbito supino, con el brazo derecho elevado por encima de la cabeza para facilitar la exploración. El transductor contacta con la piel por medio de gel ecográfico entre el 9º y 11º espacio intercostal. El transductor consiste en una sonda de ultrasonidos de 5MHz acoplada sobre el eje de un vibrador. Emite dos tipos de ondas: una onda pulsátil vibratoria de baja frecuencia que llega y se transmite por el parénquima hepático en profundidad (onda de cizallamiento) y una onda de ultrasonidos que capta la velocidad a la que se transmite la primera onda (figura 8). Se presiona el botón que inicia una serie de “disparos” que emiten vibraciones de baja frecuencia para generar y realizar las mediciones de la velocidad de la onda de cizallamiento. Mide la rigidez de un cilindro de 1 cm de ancho y de 2 a 4 cm de longitud a una profundidad entre 25 y 65 mm respecto a la piel del paciente. Se realizan 10 determinaciones válidas. El software del aparato determina si la exploración es válida o no. Los resultados se expresan como una mediana de las 10 determinaciones en KiloPascales (rango 2,5-75 Kpa). Se trata de una exploración sencilla y rápida, aunque ha mostrado limitaciones, la más importante su imposibilidad para realizarse en pacientes con ascitis. También puede ser dificultoso obtener valores fiables en pacientes obesos o con espacios intercostales estrechos. Está contraindicado su uso en pacientes embarazadas. Además, no proporciona la información ni correlación morfológica con ecografía en escala de grises que aportan otras técnicas elastográficas que se realizan a la vez que la exploración ecográfica.

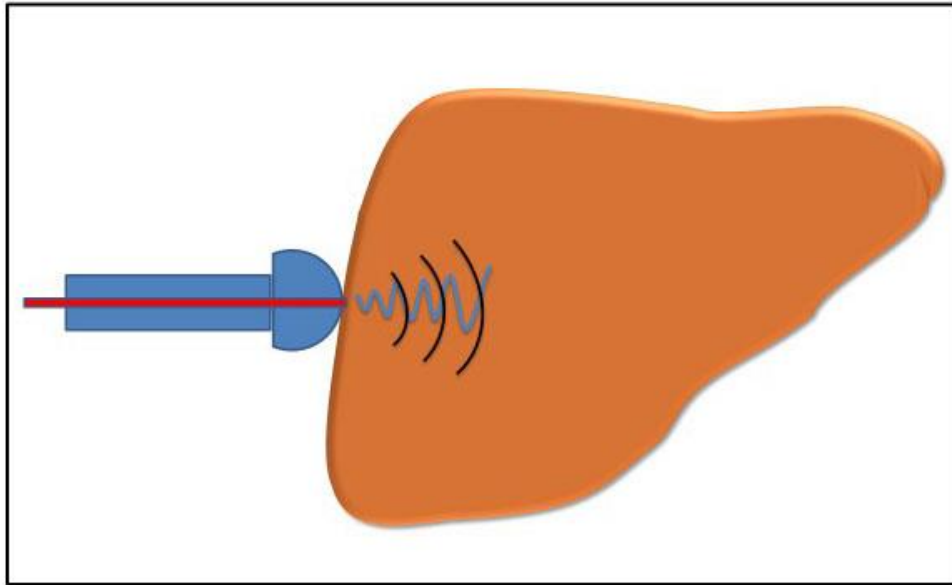


Figura 8. Esquema de la técnica elastografía de transición: el transductor lleva acoplado un pistón que genera la onda pulsátil vibratoria de baja frecuencia, a su vez el transductor genera una onda de ultrasonidos que mide la velocidad a la que se trasmite la primera onda

La elastografía de transición ha demostrado su validez para medir el grado de fibrosis en pacientes con hepatitis viral crónica y está incluida en las guías de la EASL-ALEH y en las de la EFSUMB como prueba no invasiva para la gradación de la fibrosis hepática en VHC Y VHB y también en co-infección VHC-VIH (69,89). Según la última revisión de las guías de la EFSUMB se recomienda para descartar cirrosis en pacientes con NAFLD y hepatopatía alcohólica siendo además útil en la detección de pacientes con alta probabilidad de desarrollo de hipertensión portal (67). También se emplea en la recidiva por VHC tras el trasplante hepático siendo útil para monitorizar la progresión de la enfermedad (90). Estudios recientes sugieren que es útil para monitorizar la respuesta a tratamientos antivirales (91) y para predecir el pronóstico de pacientes con hepatopatía (92). Es una buena herramienta para diferenciar cirrosis de fibrosis significativa y es la técnica estándar entre los métodos no invasivos. Se ha desarrollado una equivalencia con la escala METAVIR (tabla 2).

ESCALA METAVIR	VALOR DE FIBROSCAN
F 2	7,1
F3	9,5
F4	12,5

Tabla 2. Equivalencia entre escala METAVIR y valores de elastografía obtenidos mediante elastografía de transición (65).

➤ Point shear wave speed measurement:

Las principales técnicas son: ARFI (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA), Elast PQ (Philips) y recientemente SWM Hitachi.

Están implementadas en un ecógrafo que permite visualizar el parénquima hepático y así elegir el área de interés a medir evitando estructuras vasculares y biliares.

Tienen la ventaja de poderse realizar en pacientes con ascitis y en pacientes obesos.

Se ha demostrado una adecuada correlación intra e inter observador en la realización de estas técnicas (93).

En la técnica ARFI se emplea un ROI de 10 x 5 mm (figura 9). Según la reciente actualización de las guías de la EFSUMB, hay que colocar el ROI al menos a 1cm de profundidad de la cápsula hepática, y se puede localizar hasta a 8 cm de profundidad desde la piel (dependiendo del software del equipo puede variar hasta 5 o hasta 8 cm). La exploración debe realizarse con el paciente decúbito supino, con el brazo derecho elevado y colocado bajo la cabeza y con una inspiración no forzada. Se tiene que realizar en ayunas de al menos 2 horas y el paciente tiene que llevar al menos 10 minutos en reposo. Hay que realizar 10 mediciones en distintas zonas de LHD evitando estructuras vasculares y posibles lesiones focales (67).

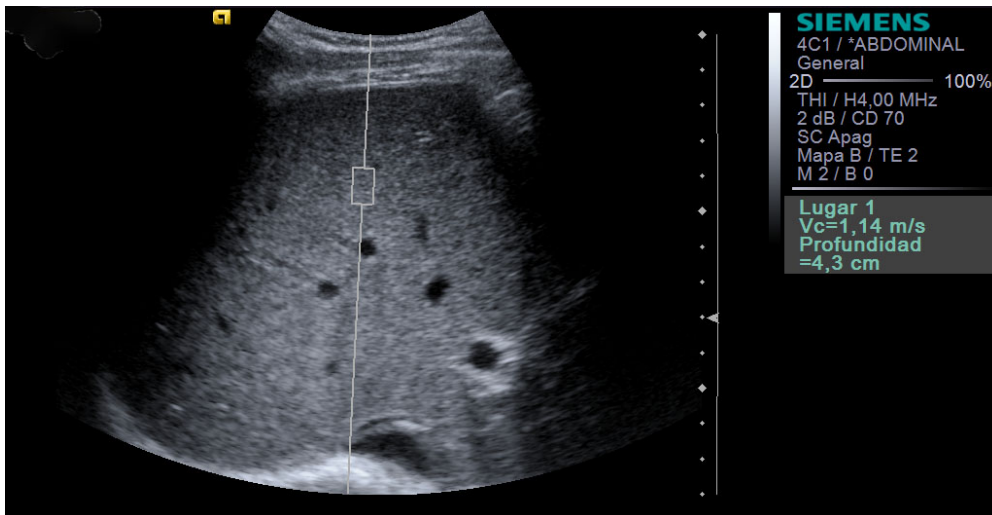


Figura 9. Imagen en la que se muestra el ROI elegido por el explorador sobre el que se realiza la medición de la onda de cizallamiento. A la derecha la velocidad obtenida (Vc) y la profundidad (4.3 cm).

Mediciones de velocidad de cizallamiento	
Lugar 1	
Vc (m/s)	Profundida
1,09	5,2
1,03	5,5
1,11	5,5
1,15	5,5
1,06	5,5
1,26	5,4
1,09	5,5
1,17	5,5
1,22	5,5
1,06	5,5
Media	1,12
Desv Est	0,07
Media general	1,12
Desv est gener	0,07

Figura 10. Imagen de la tabla con la información obtenida que proporciona el software del equipo. En ella aparecen los diez valores de velocidad de cizallamiento, la media y la desviación estándar. En la versión más reciente del software aparece también la mediana y el rango intercuartílico IQR.

El software del ecógrafo procesa los datos obtenidos y los facilita en una tabla en la que se detallan todas las medidas obtenidas expresadas en m/s, la profundidad a la que se ha realizado, la media de todas las mediciones y la DS (figura 10). En la versión más reciente del software aparece también la mediana y el rango intercuartílico IQR.

Se trata de una técnica inocua, sencilla de aproximadamente cinco minutos de duración (94) que permite obtener datos cuantitativos con una excelente reproducibilidad intra e inter observador (95,96) que se pueden emplear en el seguimiento y en la monitorización de medidas terapéuticas así como a la hora de ofrecer un pronóstico a los pacientes.

La técnica ARFI de Siemens tiene validada su correlación entre la escala METAVIR y el valor de sus determinaciones y existen puntos de corte establecidos para clasificar distintos grados de fibrosis (tabla 3).

ESCALA METAVIR	VALOR DE VC
F ≥ 2	1,34 m/s
F ≥ 3	1,55 m/s
F = 4	1,8 m/s

Tabla 3. Equivalencia entre la escala METAVIR y los valores de velocidad de la onda de cizallamiento mediante técnica ARFI (VC) en pacientes con VHC (97).

Se ha comparado la efectividad de la elastografía tipo ARFI para medir la fibrosis hepática con la elastografía de transición y con técnicas serológicas no invasivas evidenciando que su efectividad es equiparable (98). Al igual que la elastografía de transición es más fiable y precisa en la detección de cirrosis que de fibrosis significativa en hepatopatía por VHC y VHB. Un metaanálisis reciente concluye que se trata de una técnica fiable para valorar el grado de fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica por VHB y VHC especialmente en grados F3 y F4 (99). La actualización de las guías clínicas de la EFSUMB para la elastografía hepática la recomienda como prueba de primera línea para medir el grado de fibrosis en la hepatopatía crónica por VHC y reconoce su utilidad en los pacientes con hepatopatía por VHC para identificar a aquellos con cirrosis (67) Ha mostrado su

utilidad en el diagnóstico de NASH y NAFLD (100,101). Ha mostrado superioridad sobre la elastografía de transición en el diagnóstico de pacientes con NAFLD obesos y con ascitis (102) pero en un reciente metaanálisis la sensibilidad de esta técnica para el diagnóstico de NAFLD fue 80.2%, lo que no se considera un resultado adecuado (103). También se han publicado varios estudios con buenos resultados en el diagnóstico de hipertensión portal (104,105).

Hay menos estudios publicados en otro tipo de hepatopatías, destacando uno realizado en pacientes con cirrosis biliar primaria en el que se obtuvieron buenos resultados en el diagnóstico de cirrosis (106).

➤ Shear wave speed imaging:

Las principales técnicas son: Supersonic SWI, Toshiba SW, SWE General Electric y ElastoQ (Philips).

En este tipo de elastografía, el transductor emite un frente de ondas en forma de cono que viaja separándose transversalmente de la línea del pulso, que es perpendicular a la piel del paciente. Se focaliza en distintas profundidades, a diferencia de la point shear elastography. Se utiliza ecografía supersónica para seguir el desplazamiento de las ondas. El software del equipo crea un mapa en color de elasticidad o de velocidad en una caja que se superpone a la imagen en modo B. El resultado se expresa en m/s (velocidad) o en KiloPascales (elasticidad). Es una técnica sencilla de realizar, pero se tiene menos experiencia y está aún siendo validada para múltiples indicaciones. Recientemente se ha publicado una revisión de los estudios más relevantes publicados sobre esta técnica en los últimos años que concluye que se trata de una técnica fiable para la gradación de la fibrosis hepática (107) y en la reciente actualización de las guías de la EFSUMB para el manejo e indicaciones de la elastografía hepática se recomienda para la evaluación de la fibrosis por VHC y VHB (67).

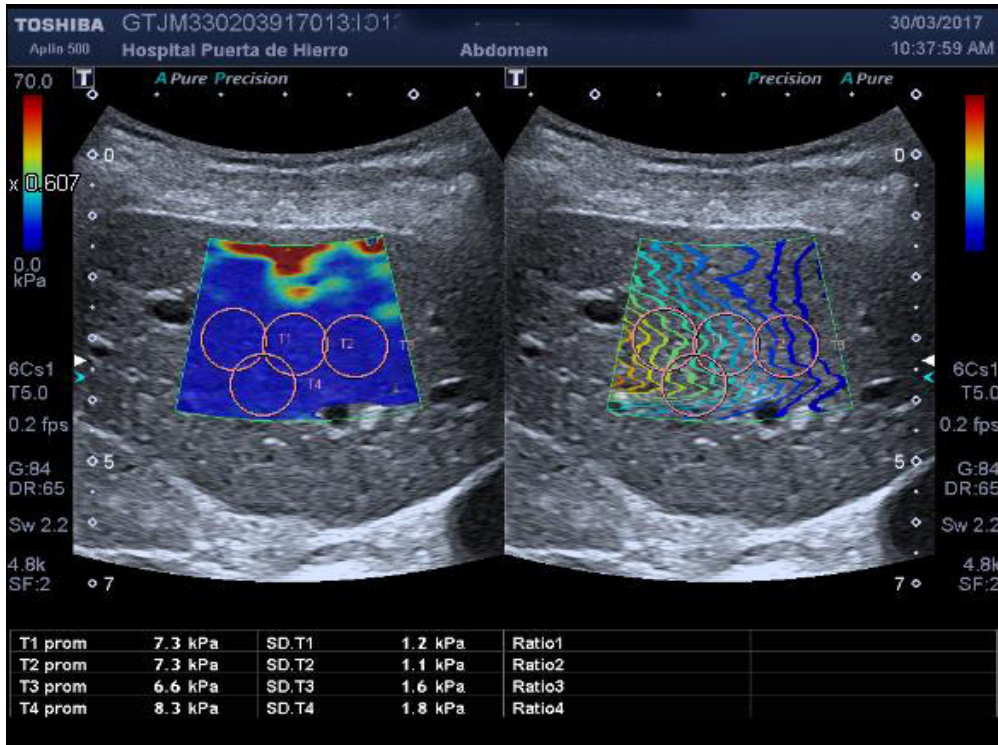


Figura 11. Imagen obtenida mediante la técnica Toshiba SWE. A la derecha se muestra el elastograma obtenido con los diferentes ROIs seleccionados. A la izquierda se muestra el mapa de propagación, que representa el desplazamiento del frente de ondas de cizallamiento.

	Speed[m/s]		Elasticity[kPa]		Depth[cm]
	Average	SD	Average	SD	
<input checked="" type="checkbox"/> 1	1.66	0.10	8.1	1.0	2.8
<input checked="" type="checkbox"/> 2	1.78	0.15	9.3	1.6	2.7
<input checked="" type="checkbox"/> 3	1.81	0.16	9.7	1.7	2.4
<input checked="" type="checkbox"/> 4	1.75	0.13	9.1	1.4	3.4
<input checked="" type="checkbox"/> 5	1.57	0.13	7.3	1.2	3.1
<input checked="" type="checkbox"/> 6	1.57	0.11	7.3	1.1	3.1
<input checked="" type="checkbox"/> 7	1.49	0.17	6.6	1.6	3.2
<input checked="" type="checkbox"/> 8	1.67	0.17	8.3	1.8	3.8
Mean	1.66		8.2		
SD	0.11		1.0		
Median	1.67		8.2		
IQR	0.20		1.9		

Figura 12. Imagen de la tabla que proporciona el software del equipo con los resultados de velocidad y elasticidad expresados en m/s y KPa. La media de los valores (mean), la mediana (median), la desviación estándar (SD) y el rango intercuartílico (IQR).

2.2.4.2. Elastografía de compresión o strain

La técnica que se ha empleado para el hígado es de la casa Hitachi y se trata de la elastografía en tiempo real (Real Time Elastography Hi-RTE). Se trata de una técnica no cuantitativa. Trabaja con un mapa de color y con ratios.

Se tiene menos experiencia en el hígado que con las otras técnicas. Es más difícil la reproducibilidad interobservador por lo que se han propuesto escalas de elasticidad para una interpretación semicuantitativa. Además permite identificar fibrosis y cirrosis, pero no una adecuada gradación de la fibrosis (108). Se realiza con la sonda lineal por lo que alcanza poca profundidad y se ve limitada en casos de ascitis o pacientes obesos. Por el momento, al menos en Europa no hay evidencias suficientes para recomendar su uso en el hígado (69,89).

2.2.5. ELASTOGRAFÍA Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Como ya se ha comentado en la primera parte de la introducción, la ecografía es la técnica de imagen de referencia en el seguimiento del trasplante hepático. Dado que en la actualidad se dispone de técnicas elastográficas implementadas a los ecógrafos, pasa a ser una técnica muy accesible si se dispone de ella.

La mayoría de los trabajos publicados sobre de elastografía en el trasplante hepático estudian la recidiva de la infección por VHC tras el trasplante. Se han obtenido buenos resultados, de hecho las guías clínicas de la EASL para el trasplante hepático la recomiendan en el seguimiento de estos pacientes (109).

Se ha encontrado buena correlación entre los valores de la elastografía medida con elastografía de transición y el grado de fibrosis en pacientes con hepatitis C recurrente tras el trasplante (110,111), también en estudios realizados con la técnica ARFI (112). En el año 2014 se publicó un estudio que relacionó el grado de rigidez hepática (medido con elastografía de transición) al año del trasplante en pacientes con recidiva por VHC con el pronóstico. Se planteó la elastografía como una herramienta a tener en cuenta para plantear tratamiento antiviral (90). Otro estudio que incluyó a 11 pacientes mostró una aparente tendencia a

disminuir los valores de la elastografía medida con elastografía de transición tras el tratamiento antiviral (no con nuevos antivirales) en hepatitis C recurrente (55). En nuestro medio el manejo de la infección por VHC ha cambiado y todos los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VHC reciben tratamiento, pero en los países donde no se dispone de tratamiento la elastografía puede ser una herramienta útil para priorizar los enfermos con mayor riesgo.

Existen pocos estudios, y la mayoría con escaso número de pacientes que hayan estudiado otros aspectos del trasplante hepático y su relación con la elastografía. Se van a mencionar los estudios los más representativos sobre las distintas técnicas de elastografía en el trasplante hepático y que no estén centrados en la infección por VHC que se han publicado:

Existe un estudio que ha estudiado la evolución de los valores de la elastografía en las primeras semanas tras el trasplante de donante vivo en 20 pacientes; en él se ha documentado un aumento en la rigidez hepática medida con la técnica ARFI en caso de disfunción primaria del injerto, en especial cuando se produce el “síndrome pequeño para su tamaño” (small for size syndrome) (2).

Respecto al rechazo, existe un estudio retrospectivo sobre un total 219 pacientes que evaluó la relación entre los valores de la elastografía medidos mediante la técnica Supersonic SWI con la presencia de rechazo agudo celular evidenciando aumento de la rigidez hepática (113) en los pacientes que presentaron rechazo a partir de 4 semanas tras el trasplante. Otro trabajo exploratorio en el que se estudiaron 27 pacientes con rechazo agudo confirmado con biopsia encontró un aumento estadísticamente significativo de los valores de la elastografía hepática, medidos mediante elastografía de transición, en caso de rechazo y se correlacionó con la gravedad del mismo (98).

Otro estudio realizado a los seis meses del trasplante en 69 pacientes sin enfermedad viral en el injerto durante el seguimiento, también realizado con elastografía de transición mostró que los valores elevados en la elastografía se asociaron con anormalidades en el estudio histológico de distinta índole (rechazo, recidiva de la patología autoinmune, colestasis etc.) incluso con parámetros analíticos normales por lo que se planteó su utilidad para decidir la indicación de biopsia hepática (114).

Se publicó un trabajo realizado con elastografía tipo ARFI que incluyó 58 pacientes, que obtuvo una buena correlación con el grado de fibrosis en el

trasplante hepático, pero también planteó que los valores de la elastografía se elevan en caso de colestasis o de actividad necroinflamatoria por lo que hay que tener precaución a la de diagnosticar fibrosis siendo imprescindible englobar la información de la elastografía en un contexto clínico adecuado (1).

Se ha encontrado también buena correlación de la elastografía de transición y la elastografía tipo ARFI con la fibrosis en el trasplante hepático en edad pediátrica (115,116) .

3. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La técnica de imagen de elección para realizar el seguimiento de los pacientes trasplantados hepáticos es la ecografía (14). La elastografía cuantitativa tipo ARFI está implementada en el ecógrafo por lo que se puede realizar a la vez que la exploración ecográfica y no supone alargar la duración de la prueba más de 5 minutos.

Cuando se inició este estudio no existían trabajos sobre la elastografía tipo ARFI en pacientes trasplantados hepáticos.

En la experiencia de la doctoranda y de sus colaboradores, en el periodo inicial tras el trasplante hepático, la rigidez del parénquima del injerto y, por tanto, los valores de la VC, se encuentran elevados disminuyendo progresivamente a lo largo de las primeras semanas. Posteriormente, la rigidez aumentará en el caso de presentarse complicaciones.

El estudio se justifica porque conocer la evolución de la velocidad de cizallamiento en el hígado trasplantado y sus cambios en caso de presentarse complicaciones puede ser de utilidad para estimar el grado de afectación hepática, ayudar en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas y para monitorizar la respuesta a tratamientos

4. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo es que el parénquima del injerto hepático presenta en las primeras etapas tras el trasplante una mayor rigidez que el hígado sano no trasplantado y por lo tanto unos valores elevados de la velocidad de la onda de cizallamiento en el estudio de elastografía. Este aumento de la rigidez es multifactorial: alteraciones en la preservación del injerto, congestión y/o aumento de permeabilidad del receptor en un contexto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en el postoperatorio inmediato y la presencia en algunos casos de alteraciones hemodinámicas iniciales ya que en muchos casos se trata de pacientes con HTP previa al trasplante. Nuestra hipótesis es que la rigidez y los valores de la velocidad de cizallamiento irán disminuyendo en el tiempo y se elevarán en caso de presentar complicaciones que asocien congestión, inflamación, colestasis o fibrosis en el injerto.

Por lo tanto, la hipótesis que se plantea en este trabajo es la siguiente:

“Los valores de la velocidad de la onda de cizallamiento van a estar elevados en el postrasplante inmediato e irán normalizándose progresivamente. Se elevarán en el caso de producirse complicaciones en el injerto”.

5. OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo ha sido estudiar la evolución de la elasticidad hepática durante el primer año tras el trasplante hepático, mediante la medición de la velocidad de la onda de cizallamiento con la elastografía tipo ARFI.

Los objetivos secundarios han sido:

Estudiar si la presencia de complicaciones en el injerto se ha asociado a un aumento de los valores de velocidad de cizallamiento (de rigidez) en la elastografía tipo ARFI.

Estudiar si la edad del donante o el tiempo de isquemia de injerto se han asociado a valores más elevados de la velocidad de cizallamiento.

Estudiar el cambio de los valores de velocidad de cizallamiento en la elastografía en los pacientes con recidiva por VHC durante el primer año tras el trasplante que han recibido tratamiento con antivirales de acción directa.

Determinar la evolución de las mediciones en el estudio Doppler vascular del injerto durante el primer año del trasplante.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO: DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN ESTUDIADA

Se ha realizado un estudio longitudinal prospectivo desde septiembre de 2012 a junio de 2016 en el que se han estudiado 60 pacientes trasplantados hepáticos consecutivos en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

El comité ético del hospital consideró que los planteamientos del estudio eran correctos y que no suponían perjuicio alguno para el paciente ni cambio significativo en su seguimiento y dio su aprobación para realizarlo.

Todos los pacientes fueron informados y dieron su consentimiento.

A cada paciente se le ha realizado seguimiento durante el primer año tras el trasplante hepático.

6.2. CUESTIONES TÉCNICAS Y CRONOGRAMA

6.2.1. CRONOGRAMA Y DETERMINACIONES ANALÍTICAS

A todos los pacientes se les ha realizado una ecografía abdominal completa en modo B, Doppler hepático (color y pulsado) y elastografía hepática tipo ARFI con el siguiente cronograma considerando tiempo 0 la fecha de realización del trasplante: 48h, 7 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. En el caso de los pacientes que precisaron re-trasplante durante el seguimiento se han recogido los datos del primer injerto hasta el tiempo del explante y del nuevo injerto considerando el tiempo 0 el momento del re-trasplante.

En la misma semana de esta exploración se les realizó analítica con perfil hepático completo y en función del paciente, carga viral de VHC, VHB, CMV y niveles de inmunosupresores. Las exploraciones se han realizado en los mismos días en los que los pacientes tenían programadas otras pruebas o citas en la consulta para no ocasionarles más visitas al hospital de las necesarias.

En cuanto a la analítica se han recogido los valores de AST, ALT, GGT y bilirrubina. Se ha documentado la primoinfección o reactivación de CMV en caso de producirse. También la recidiva por VHC y en caso de haber recibido tratamiento la respuesta viral mediante técnica PCR.

Se han recogido los datos de biopsia hepática en caso de haberse realizado.



Figura 13. Esquema con el cronograma de las exploraciones ecográficas del estudio

Las exploraciones fueron realizadas con un equipo Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, MountainView, California, USA). Se ha empleado el transductor de 4-MHz (4C1). Todas las pruebas fueron realizadas por dos radiólogos con 20 y 24 años de experiencia en la realización de ecografías de seguimiento en pacientes trasplantados y más de 8 de experiencia en elastografía con la técnica ARFI.

6.2.2. ESTUDIO DE ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA

Mediante el software Virtual Touch Tissue Quantification (Siemens Medical Solutions) se midió la velocidad de cizallamiento en diferentes ROI del LHD, habitualmente segmentos V y VIII ya que son más accesibles durante la exploración.

La prueba se realizó con ayunas de al menos 4 h.

La técnica se realizó mediante abordaje intercostal, sin aplicar presión. El ROI se colocó a una profundidad mayor de 2 cm desde la superficie hepática y menor de 5 cm desde la superficie cutánea. Se evitaron las estructuras biliares y vasculares que habrían alterado la medición. Se realizaron 10 determinaciones. Las mediciones se hicieron en apnea sin inspiración máxima. La salida de datos que proporciona el software del ecógrafo es en forma de tabla con la media y la desviación estándar (fig. 10).

6.2.3. ECOGRAFÍA ABDOMINAL EN MODO B

En todas las exploraciones también se realizó una ecografía basal hepática con estudio morfológico, habitualmente mediante abordaje intercostal por mala ventana acústica anterior en relación con los cambios postquirúrgicos. Se valoraron ambos lóbulos hepáticos, la vía biliar intra y extrahepática, la presencia o no de colecciones postquirúrgicas y si existía hematoma en el lecho quirúrgico. Se realizó también estudio morfológico de páncreas, bazo y ambos riñones. También se valoró la presencia o no de líquido libre intraabdominal y de derrame pleural.

6.2.4. ESTUDIO DOPPLER HEPÁTICO

Se realizó estudio Doppler hepático para demostrar la permeabilidad de los vasos, la dirección de flujo y para detectar zonas de aliasing que indicaran alta velocidad o flujo turbulento. Se recogieron los datos en las 7 determinaciones.

Se estudió con Doppler color:

Vena porta principal en hilio hepático

Ramas portales derecha e izquierda

Vena porta principal proximal en los casos accesibles.

Arteria hepática en hilio hepático y más proximal en los casos accesibles

Ramas arteriales derecha e izquierda

Venas suprahepáticas y vena cava inferior

El estudio Doppler espectral se empleó para medir:

La velocidad portal máxima (V_p), en la anastomosis y en cualquier zona de aliasing detectada en el estudio Doppler color.

La velocidad arterial máxima (V_{art}) en el hilio hepático y en las zonas de aliasing en la exploración Doppler color.

El índice de resistencia (IR) intrahepático en la rama arterial derecha o izquierda.

Se completó a exploración con contraste ecográfico en caso de duda sobre la permeabilidad vascular, heterogeneidad del parénquima hepático o presencia de lesiones focales.

Si se sospechó o diagnosticó alguna complicación y se consideró preciso, se realizaron las exploraciones complementarias necesarias, fundamentalmente angio TAC y/o arteriografía en determinados casos de complicaciones vasculares y colangio RM en casos de patología de la vía biliar

6.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES ANALIZADAS

6.3.1. DATOS CLÍNICOS

Datos del receptor: edad, sexo y causa del trasplante hepático.

Datos del donante: edad, sexo y tipo de donante.

Datos de la cirugía: tiempo de isquemia fría del órgano

Datos postrasplante:

Según el cronograma descrito: bioquímica hepática, exploraciones ecográficas (basal y Doppler) y elastografía hepática.

Datos más relevantes de la evolución clínica en las revisiones en consulta de trasplante hepático. Si se produjeron complicaciones, la fecha en que se diagnosticaron.

En el caso de los pacientes con recidiva por VHC se recogió la información sobre el tratamiento antiviral.

Si se realizó biopsia hepática se recogió la fecha de realización y su resultado.

6.3.2. COMPLICACIONES

6.3.2.1. Complicaciones postquirúrgicas

Se consideran complicaciones postquirúrgicas las derivadas de la propia técnica quirúrgica.

➤ Complicaciones vasculares:

Arteriales:

Trombosis: ausencia de señal en la exploración Doppler (color y espectral). Ausencia de realce de la arteria en el estudio con contraste ecográfico. Los casos de trombosis se confirmaron mediante angio TC o arteriografía y en la cirugía y en la anatomía patológica del explante.

Estenosis: incluyeron un aumento focal de la velocidad ($V_{art} > 200$ cm/s) asociada a flujo turbulento en la exploración Doppler color y espectral, y distalmente a esta zona y de localización intrahepática curva arterial anómala con bajo IR (< 0.5) o incluso curva "tardus parvus" con velocidades picosistólicas disminuidas y tiempo de aceleración (TA) prolongado (> 0.8 s).

Portales:

Trombosis: Ausencia de flujo en la exploración Doppler color en la luz de la vena porta, de forma parcial o completa. Los casos de trombosis se confirmaron mediante ecografía con contraste y en la cirugía y en la anatomía patológica del hígado extraído o mediante angio TC o arteriografía.

Estenosis: Los criterios para diagnosticar estenosis de la vena porta incluyeron aliasing anastomótico y postanastomótico en Doppler color con

ratio de velocidades anastomótico / preanastomótico > 3:1 en el Doppler espectral. Otro criterio fue velocidad máxima portal muy alta que no se redujo a lo largo del tiempo.

➤ Complicaciones biliares:

Estenosis: se definió mediante la visualización de la vía biliar intra y/o extrahepática dilatada en el estudio ecográfico y/o en el estudio de colangio RM asociada a la presencia de colestasis en la analítica.

Fístula: presencia de colección en lecho quirúrgico visualizada con ecografía y/o colangio RM que se resolvió tras la implantación de prótesis biliar.

6.3.2.2. Complicaciones parenquimatosas

Consideramos complicaciones parenquimatosas a aquellas que afectan al injerto que no que son directamente producidas por un daño del árbol vascular o del árbol biliar, derivado de la cirugía. Se van a enumerar las que se produjeron con más frecuencia en este estudio.

- Recidiva de la infección por VHC: la recidiva de la infección por VHC postrasplante se definió mediante la detección de la viremia (ARN-VHC) en sangre periférica mediante la técnica PCR. La recidiva de la enfermedad por VHC sobre el injerto se definió mediante criterios bioquímicos (elevación de las transaminasas, bilirrubina y de las enzimas de colestasis no atribuibles a otras causas) o mediante confirmación histológica.
- Rechazo agudo del injerto: El rechazo agudo del injerto se definió cuando en la historia clínica constaba tratamiento con bolos de esteroides o cambio de inmunosupresión (rechazo clínico, no confirmado histológicamente) o cuando existió confirmación histológica del mismo.
- Rechazo crónico del injerto: Se definió cuando existió confirmación histológica del mismo.

- Enfermedad por CMV: La enfermedad por CMV se definió por la presencia de sintomatología clínica compatible y evidencia de replicación viral mediante detección de antigenemia o viremia en sangre periférica.
- Otras: Complicaciones parenquimatosas diferentes a las descritas previamente que afectan al injerto hepático.

6.4. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

Nota: Este un análisis por subgrupos dio fruto a un trabajo que ha sido publicado por la revista Radiología (117) que se adjunta en el anexo 1.

De los 60 pacientes incluidos en el estudio, un grupo de 15 pacientes presentó recidiva de la infección por VHC a lo largo de los 12 primeros meses tras el trasplante y recibió tratamiento con nuevos antivirales de acción directa.

A estos pacientes se les realizó ecografía basal abdominal, Doppler de trasplante hepático y elastografía hepática cuantitativa tipo ARFI con la misma metodología que se ha descrito previamente, en los tres meses anteriores al inicio del tratamiento antiviral y en los tres meses posteriores a la finalización del mismo. El régimen de tratamiento varió en función del genotipo del virus y en todos los casos la duración del tratamiento fue de 24 semanas. En las mismas semanas en las que se realizaron las exploraciones ecográficas se realizó analítica completa con perfil hepático y determinación de la carga viral del VHC.

Se realizó biopsia en 11 de los 15 pacientes recogiendo los datos anatomopatológicos de la misma. Se empleó la clasificación METAVIR para valorar semicuantitativamente el grado de actividad necroinflamatoria y el grado de fibrosis.

En estos enfermos, el diagnóstico de recidiva se realizó durante el primer año tras el trasplante, pero en algunos pacientes el tratamiento antiviral se retrasó ya que al inicio de este estudio en el año 2012 este tratamiento aún no estaba aprobado y fue autorizado de modo compasivo en algunos casos, por lo que el seguimiento de esos pacientes se prolongó más de 1 año. En la tabla 4 se

muestra un cronograma en el que se indica cuando se realizaron las exploraciones, las biopsias, las mediciones de la VC, el tratamiento antiviral y el régimen terapéutico.

PACIENTE	RECIDIVA	BIOPSIA	INICIO AV	FIN AV	E1	E2	TRATAMIENTO
1	4	4	13	19	12	21	sofosbuvir + ribavirina
2	1	1	3	9	3	10	sofosbuvir + ribavirina
3	5	6	24	30	23	31	sofosbuvir + ledipasvir
4	1	NA	18	24	16	26	sofosbuvir + ledipasvir
5	1	1	1	7	6	8	sofosbuvir + ledipasvir
6	7	8	12	18	12	19	sofosbuvir + simeprevir
7	6	6	12	18	12	21	sofosbuvir + simeprevir
8	3	3	4	10	4	11	sofosbuvir + daclatasvir
9	12	NA	13	19	12	19	sofosbuvir + ledipasvir
10	2	2	9	15	9	18	sofosbuvir + daclatasvir
11	2	2	9	15	9	17	sofosbuvir + daclatasvir
12	12	NA	13	19	12	20	sofosbuvir + ledipasvir
13	10	NA	12	18	12	18	sofosbuvir + ledipasvir
14	1	1	2	8	1	8	sofosbuvir + daclatasvir
15	6	17	12	18	9	17	sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina

Tabla 4. Muestra la cronología del estudio en meses con respecto a la fecha del trasplante (tiempo 0). Ej. El paciente 1 presentó recidiva a los 4 meses, se realizó biopsia a los 4 meses, inició tratamiento antiviral (AV) a los 13 meses, lo finalizó a los 19. La elastografía pretratamiento (E1) se realizó a los 12 meses y postratamiento (E2) a los 21 meses.

6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo, utilizando frecuencias absolutas y relativas para describir las variables categóricas y las medianas, percentiles 25 y 75, valores mínimo y máximo para describir las numéricas.

Se ha estudiado la evolución de las velocidades de la onda de cizallamiento en el tiempo mediante modelos de regresión. Como cada paciente es evaluado varias veces a lo largo del tiempo, no se cumple la asunción de independencia entre las observaciones por lo que se han aplicado modelos GEE (Generalized Estimating Equations) que tienen en cuenta la correlación entre las

observaciones. Se estimaron los coeficientes de cada parámetro y sus intervalos de confianza al 95%.

También se han empleado los modelos GEE para evaluar la evolución de los valores de la elastografía durante el primer año post-trasplante según el paciente haya hecho complicaciones o no. Cuando el parámetro a estimar era numérico, los coeficientes reflejan la variación del parámetro en sus respectivas unidades, y cuando era categórico, los coeficientes se presentan como Odds Ratio (OR).

Además, se comparó el valor de la velocidad de cizallamiento de pacientes con complicaciones parenquimatosas con el valor de la velocidad de cizallamiento de los pacientes que no presentaron complicaciones o si lo hicieron solo fue rechazo agudo no biopsiado durante el primer mes que respondió favorablemente al tratamiento. Para este análisis se compararon las mediciones realizadas a partir de 1 mes.

También se ha evaluado mediante pruebas no paramétricas para muestras relacionadas (test de Wilcoxon) el valor de la elastografía, bilirrubina, ALT, AST y GGT en el momento antes y después de la complicación, respectivamente. Este análisis sólo se ha llevado a cabo en los pacientes que tuvieron complicaciones.

El análisis entre el valor de la elastografía al mes y al año del trasplante, la edad del donante y el tiempo de isquemia, se ha llevado a cabo mediante correlación y estimación del coeficiente de Pearson.

Por último, el análisis de la evolución de los parámetros hemodinámicos durante el primer año, se ha realizado con modelos GEE.

Se ha realizado un análisis de subgrupos, compuesto por pacientes que han recibido tratamiento antiviral. Para ello, se ha realizado un análisis descriptivo mediante frecuencias absolutas y relativas en las variables categóricas y mediana y percentiles 25 y 75 en las numéricas. Para estimar diferencias entre los parámetros medidos pre y post-tratamiento, se ha realizado el test de Wilcoxon para datos apareados o la prueba t de Student apareada, después de comprobar mediante test de Shapiro-Wilk el cumplimiento de la asunción de normalidad en los datos.

El nivel de significación se ha establecido en 0,05. Se ha empleado el software Stata/IC v 14.1 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

7. RESULTADOS

RESULTADOS

7.1. DESCRIPTIVA

Se incluyeron 60 pacientes, 45 hombres (75%) y 15 mujeres (25%) con una edad media de 53.46 años (con un rango de 20 a 67 años).

Ocho pacientes (13.3%) precisaron re-trasplante durante el primer año. Cinco (8.33%) de ellos de forma urgente en el postoperatorio inmediato, un paciente (1.6%) por trombosis portal masiva y cuatro pacientes por trombosis de la arteria hepática (6.6%). Los otros tres pacientes fueron retrasplantados de forma no urgente, dos (3.3%) por colangiopatía isquémica, otro (1.6%) por el diagnóstico histológico de adenocarcinoma de vesícula biliar del donante. Dos de los pacientes retrasplantados mencionados más arriba (un paciente por trombosis de la arteria hepática y otro por trombosis portal) fueron incluidos en el estudio únicamente tras el segundo injerto ya que tanto el diagnóstico de la complicación como el re-trasplante se realizaron de forma muy precoz y no se realizó estudio de elastografía del primer injerto.

Durante el seguimiento fallecieron 4 pacientes (6.6%), dos por recidiva de la infección por VHC, 1 por diseminación de HCC y otro en el postoperatorio del re-trasplante por colangiopatía isquémica.

Tres pacientes (5%) abandonaron el estudio, dos por falta de adhesión al mismo y otra paciente que tras presentar un accidente cerebro vascular no pudo seguir el cronograma del estudio.

Los diagnósticos principal y secundario de los receptores de detallan se detallan en las tablas 5 y 6. La causa más frecuente de TH en esta muestra fue carcinoma hepatocelular en 29 (48.33%) pacientes seguida de cirrosis por VHC en 13 (21.6%) pacientes y de cirrosis alcohólica en 9 (15%) de los pacientes.

De todos los pacientes, 34 (56.6%) tenían infección por VHC de los cuales, cuatro (11.7% sobre los 34) tenían co-infección por HIV.

En cuanto a los donantes se ha obtenido la información de 63 de los 66 injertos incluidos en el estudio. 33 fueron mujeres (52.38%) y 30 hombres (47.62%). La edad media fue de 59.66 años con una edad mínima de 19 y máxima de 89.

Todos los trasplantes fueron de donante cadáver, 7 en asistolia Maastricht tipo III (10.61%) y el resto en muerte encefálica (89.39%).

DIAGNOSTICO PRINCIPAL DE LOS RECEPTORES		
CARCINOMA HEPATOCELULAR	29	48.33%
CIRROSIS POR VHC	13	21.6%
CIRROSIS ALCOHOLICA	9	15%
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	2	3.33%
POLQUISTOSIS HEPATORRENAL	2	3.33%
COLANGITIS REPETICION (TRAS COLECISTECTOMÍA)	1	1.66%
COLANGITIS ESCLEROSANTE	1	1.66%
HEMANGIOENDOTELIOMA	1	1.66%
HEMOCROMATOSIS	1	1.66%
VH DELTA	1	1.66%

Tabla 5. Se detallan los diagnósticos principales de los receptores de trasplante y el número de pacientes.

CAUSA SECUNDARIA		
HEPATOPATÍA POR VHC	16	26.66%
HEPATOPATÍA ALCOHOLICA	7	11.66%
HEPATOPATÍA ALCOHOLICA Y POR VHC	5	8.33%
HEPATOPATIA VHB	1	1.66%

Tabla 6. Se muestran los diagnósticos secundarios de los receptores de trasplante y el número de pacientes.

La mediana del tiempo de isquemia del injerto fue de 270 minutos (p 25; p75: 247,5; 352,5).

Las complicaciones más significativas durante el postoperatorio inmediato (a lo largo de la primera semana) que precisaron de reintervención o procedimiento invasivo para su manejo se enumeran en la tabla 7. Se produjeron en un total de 13 pacientes (21.6% del total).

Las principales complicaciones hepáticas, incluyendo las complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica que presentaron los pacientes durante los 12 meses de seguimiento se detallan en la tabla 8.

COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS MAYORES (primera semana tras el TH)	
TROMBOSIS ARTERIA HEPÁTICA	3
FISTULA BILIAR	2
NEUMOTÓRAX	1
HEMOTÓRAX	1
HEMATOMA HEPÁTICO SUBCAPSULAR	1
PERFORACIÓN VÍSCERA HUECA	1
HEMATOMA PERIHEPÁTICO	1
TROMBOSIS COMPLETA PORTA	1
HEMOPERITONEO	2

Tabla 7. Complicaciones postquirúrgicas inmediatas más relevantes y el número de pacientes que las presentaron.

COMPLICACIONES HEPATICAS		
RECIDIVA VHC	23	38.3%
RECHAZO AGUDO	17	28.3%
ESTENOSIS BILIAR	10	16.6%
CMV	15	25%
FISTULA BILIAR	2	3.3%
TROMBOSIS ARTERIA HEPÁTICA	3	5%
KINKING ARTERIA	2	3.3%
ESTENOSIS ARTERIA HEPÁTICA	1	1.6%
RECHAZO CRÓNICO	4	6.6%
COLANGIOPATÍA ISQUÉMICA	3	5%
TROMBOSIS COMPLETA PORTA	1	1.6%
TROMBOSIS PARCIAL PORTA	2	3.3%
ESTENOSIS PORTA	2	3.3%
CONSUMO ALCOHOL	1	1.6%
ALTERACIÓN PERFIL HEPÁTICO POR FÁRMACOS	1	1.6%

Tabla 8. Complicaciones hepáticas que han presentado los pacientes durante los 12 meses de seguimiento y el número de casos que las han presentado.

Se han considerado complicaciones parenquimatosas a aquellas que afectan al injerto hepático, excluidas las que no son directamente producidas por un daño vascular o biliar derivado de la cirugía. En esta muestra durante el primer mes se produjo rechazo agudo en 17 (28.3%) pacientes. A partir el primer mes la complicación parenquimatosa más frecuente fue la recidiva de la infección por VHC en 23 (38.3%) pacientes seguida de infección por CMV en 15 (25%) y con menor frecuencia rechazo crónico, colangiopatía isquémica, alteración del perfil hepático por fármacos, consumo de alcohol y un caso de rechazo agudo a los 6 meses. Se detallan las complicaciones que se produjeron a partir del primer mes tras el TH en la tabla 9.

COMPLICACIONES PARENQUIMATOSAS A PARTIR DEL PRIMER MES		
RECIDIVA VHC	23	38.3%
CMV	15	25%
RECHAZO CRONICO	4	6.6%
COLANGIOPATÍA ISQUEMICA	3	5%
CONSUMO ALCOHOL	1	1.6%
ALTERACIÓN PERFIL HEPATICO POR FÁRMACOS	1	1.6%
RECHAZO AGUDO	1	1.6%

Tabla 9. Tabla con las complicaciones parenquimatosas que presentaron los pacientes desde el primer mes tras el TH.

7.2. EVOLUCIÓN DE LA VELOCIDAD DE LA ONDA DE CIZALLAMIENTO DURANTE EL AÑO DE SEGUIMIENTO

Se ha realizado un análisis global de la VC durante todo el tiempo de seguimiento sin y con la presencia de complicaciones en su conjunto.

Posteriormente, se ha dividido el análisis del estudio en dos etapas, una temprana durante el primer mes, y otra más tardía entre el primer mes y los doce meses. El motivo de separar estas etapas fue que la situación clínica y el tipo de complicaciones que se presentaron fueron diferentes.

El trasplante hepático es una cirugía de gran complejidad que supone una importante agresión para el paciente. Durante el primer mes, en especial los primeros días, es frecuente que se presente una situación de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (118,119) más o menos importante y prolongado, que puede condicionar alteraciones hemodinámicas, aumento de la permeabilidad vascular, disminución de las resistencias vasculares periféricas y en ocasiones disfunción multiorgánica. A todo lo anterior, se añaden las alteraciones propias del injerto en relación con la preservación, la manipulación quirúrgica y los cambios hemodinámicos a nivel local. Todo lo descrito hace que se trate de un contexto fisiopatológico especial. Además, las complicaciones tempranas observadas en los pacientes de este estudio son diferentes a las de fases más tardías. Siendo las complicaciones tempranas más frecuentes las de tipo postquirúrgico propiamente dichas y también el rechazo agudo.

Tras el primer mes, las complicaciones postquirúrgicas (en relación con la técnica) disminuyeron su frecuencia predominando las complicaciones parenquimatosas como la reinfección por VHC, infección por CMV, rechazo crónico y colangiopatía isquémica. Además, transcurrido el primer mes tras el TH ya no están presentes las alteraciones hemodinámicas ni metabólicas propias del postoperatorio inmediato.

7.2.1. EVOLUCIÓN DE LA VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO DURANTE EL AÑO DE SEGUIMIENTO DE FORMA GLOBAL

Al estudiar el conjunto de los pacientes se ha obtenido el valor más elevado de la VC en la primera medición realizada a las 48h con una mediana de 1.68 m/s (p25; p75: 1.46; 1.96). Se ha documentado un descenso rápido de las VC hasta el primer mes donde se obtuvo una mediana de 1.41 m/s (p25; p75: 1.32; 1.8), a partir de entonces, se produce un pequeño aumento de las velocidades en la siguiente medición, realizada a los tres meses con una media de 1.5 m/s (p25; p75: 1.23; 1.73) este valor se mantiene estable durante el resto del seguimiento (tabla 10).

Exploración	p 50	p 25	p 75	Min	Max
48h	1.68	1.46	1.96	0.97	2.58
7D	1.54	1.32	1.8	1.04	2.58
1m	1.41	1.26	1.6	1.02	2.4
3m	1.5	1.23	1.73	0.96	2.44
6m	1.51	1.265	1.715	0.99	2.66
9m	1.46	1.3	1.75	1	2.7
12m	1.51	1.24	1.75	0.99	3.07

Tabla 10. Valores de la VC a lo largo del seguimiento: mediana, p25, p75, valores mínimo y máximo.

Tras aplicar un modelo de regresión lineal GEE se ha evidenciado un descenso de la VC estadísticamente significativo. A las 48 h, el valor promedio estimado de la velocidad de la onda de cizallamiento fue de 1.704 m/s (IC 95% 1.614; 1.794). La velocidad disminuyó en promedio 0.101 unidades (m/s) en los primeros 7 días con respecto su valor en las 48h post-trasplante. Al mes, la disminución fue de 0.247 m/s (IC 95% -0.353; -0.141; $p < 0.001$) en comparación con la velocidad a las 48h, y así sucesivamente (tabla 11). Durante todo el seguimiento, la disminución de las velocidades resultó estadísticamente significativa con respecto a la medición de referencia (primeras 48 h) pero si se compara con la medición inmediatamente anterior este descenso solo se produce hasta el primer mes (figura 14).

Medición	Coefficiente (IC 95%)	P	Predicción lineal (m/s) IC 95%
48 horas	Categoría de referencia	---	1.704 (1.614; 1.794)
7 días	-0.101 (-0.186; -0.016)	0.020	1.603 (1.514; 1.691)
1 mes	-0.247 (-0.353; -0.141)	<0.001	1.457 (1.368; 1.546)
3 meses	-0.175 (-0.293; -0.058)	0.003	1.529 (1.437; 1.619)
6 meses	-0.156 (-0.280; -0.033)	0.013	1.548 (1.454; 1.641)
9 meses	-0.128 (-0.255; -0.001)	0.048	1.576 (1.481; 1.670)
12 meses	-0.143 (-0.274; -0.013)	0.031	1.560 (1.464; 1.657)

Tabla 11. Valores promedio de la velocidad de la onda de cizallamiento estimados durante el primer año post-trasplante. Están incluidos los datos del total de los pacientes. Todos los valores hacen referencia al cambio de las velocidades con respecto a las 48h post-trasplante.

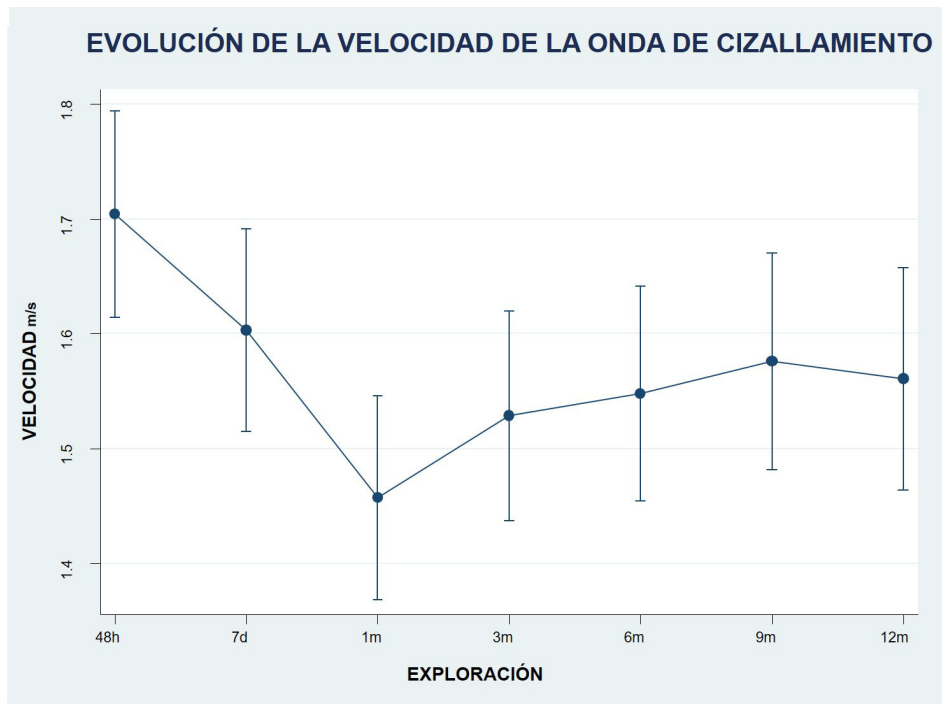


Figura 14. Gráfico donde se muestra la predicción de la evolución de las velocidades de la onda de cizallamiento en las 7 determinaciones. Los resultados muestran el valor promedio de la velocidad de la onda de cizallamiento estimado junto a su IC 95%. Muestran un descenso estadísticamente significativo hasta el primer mes.

➤ Velocidad de cizallamiento y aparición de complicaciones durante 12 meses.

Se ha estudiado la evolución de la VC durante todo el seguimiento en función de si los pacientes presentaron complicaciones hepáticas (complicaciones detalladas en la tabla 8) o no. Se han evidenciado VC más elevadas en los pacientes con complicaciones durante todo el seguimiento excepto en la primera determinación (figura 15).

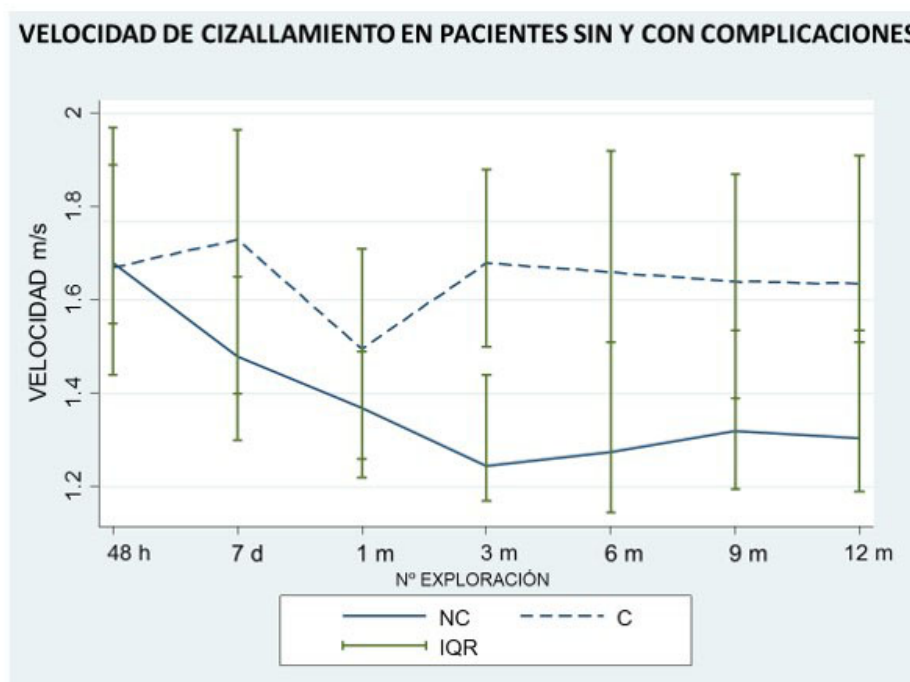


Figura 15. Se muestra la mediana de las velocidades de cizallamiento y el rango intercuartílico IQR en las 7 determinaciones realizadas. Línea continua azul: los pacientes que no presentaron complicaciones (NC). Línea discontinua azul: los que sí las presentaron (C). Se evidencian velocidades mayores en los pacientes con complicaciones.

En los pacientes que no presentaron complicaciones la VC más elevada fue en la primera medición con una mediana de 1.68 m/s (p25; p75: 1.44; 1.89). Las velocidades descienden hasta los tres meses donde se obtiene una mediana de 1.24 m/s (p25; p75: 1.17; 1.44) a partir de aquí se mantiene prácticamente estable con una mediana a los 12 meses de 1.305 m/s (p25; p75: 1.19; 1.53). Los resultados de las determinaciones de la VC de este grupo de pacientes se muestran en la tabla 12.

Exploración	p 50	p 25	p 75	Min	Max
48h	1.68	1.44	1.89	1.00	2.51
7D	1.48	1.30	1.65	1.04	2.11
1m	1.37	1.26	1.49	1.09	2.40
3m	1.24	1.17	1.44	0.96	2.27
6m	1.27	1.14	1.51	0.99	2.66
9m	1.32	1.19	1.53	1.00	2.35
12m	1.30	1.19	1.53	0.99	3.07

Tabla 12. Valores de la VC a lo largo del seguimiento en los pacientes sin complicaciones: mediana, p25, p75, valores mínimo y máximo.

En los pacientes que presentaron complicaciones durante el seguimiento los valores de VC de la primera medición fueron similares a los pacientes sin complicaciones con una mediana de 1.67 m/s (p25; p75: 1.55; 1.97). En la segunda medición se produjo un pequeño aumento de la VC 1.73 (p25; p75: 1.4; 1.96) y posteriormente se produjo un descenso de las velocidades hasta el primer mes donde se obtuvo 1.49 m/s (p25; p75: 1.22; 1.71) y se elevaron a los tres meses con una mediana de 1.68 m/s (p25; p75: 1.5; 1.88) manteniéndose estabilizados en unos valores similares durante el resto del seguimiento (tabla 13).

Exploración	p 50	p25	p75	Min.	Max.
48h	1.67	1.55	1.97	.97	2.58
7D	1.73	1.4	1.965	1.11	2.58
1m	1.495	1.22	1.71	1.02	2.03
3m	1.68	1.5	1.88	1.12	2.44
6m	1.66	1.51	1.92	1.31	2.4
9m	1.64	1.39	1.87	1.15	2.7
12m	1.635	1.51	1.91	1.09	2.18

Tabla 13. Valores de la VC a lo largo del seguimiento en los pacientes con complicaciones: mediana, p25, p75, valores mínimo y máximo.

Se ha estudiado la relación entre la velocidad de cizallamiento y el riesgo de presentar complicaciones hepáticas (tabla 8). Se ha evidenciado que por cada aumento de 0,1 m/s en la VC, el riesgo de presentar complicación aumenta un 16% con un intervalo de confianza al 95% entre el 5 y el 28% ($p=0.002$) (tabla 14).

COMPLICACIÓN (HEPÁTICA)	OR (IC 95%)	P
VC (0,1 M/S)	1.167 (1.057; 1.289)	0.002

Tabla 14. Asociación entre el aumento de los valores de la velocidad de cizallamiento y la aparición de complicaciones.

A partir del primer mes, incluyendo el conjunto de los pacientes, se realizó un análisis GEE para evaluar la asociación entre tener alguna complicación hepática y la VC, ajustando por el tiempo de seguimiento. Como resultado, se obtuvo que la VC no se modifica sustancialmente durante el seguimiento a partir del primer mes, y tener alguna complicación hepática se asocia a un aumento de la VC en 0.258 m/s (IC 95% 0.172; 0.343; $p < 0.001$) con respecto a la estimación al mes sin complicaciones, que es 1.371 (IC 95% 1.288; 1.455) (tabla 15).

VC PROMEDIO A PARTIR DEL MES (M/S)	COEFICIENTE (IC 95%)	P
Complicación hepática	0.258 m/s (IC 95% 0.172; 0.343)	<0.001

Tabla 15. Asociación de VC en promedio a lo largo del seguimiento y tener complicaciones hepáticas

Se ha estudiado la posibilidad de establecer un punto de corte en la VC para determinar complicaciones de cualquier tipo a los 12 meses. El área bajo la curva ROC es igual a 0.764 (IC 95% 0.618; 0.869). El punto de corte óptimo corresponde a una VC igual a 1.51m/s, con una sensibilidad del 80.7% y una especificidad del 75.0% (figura 16).

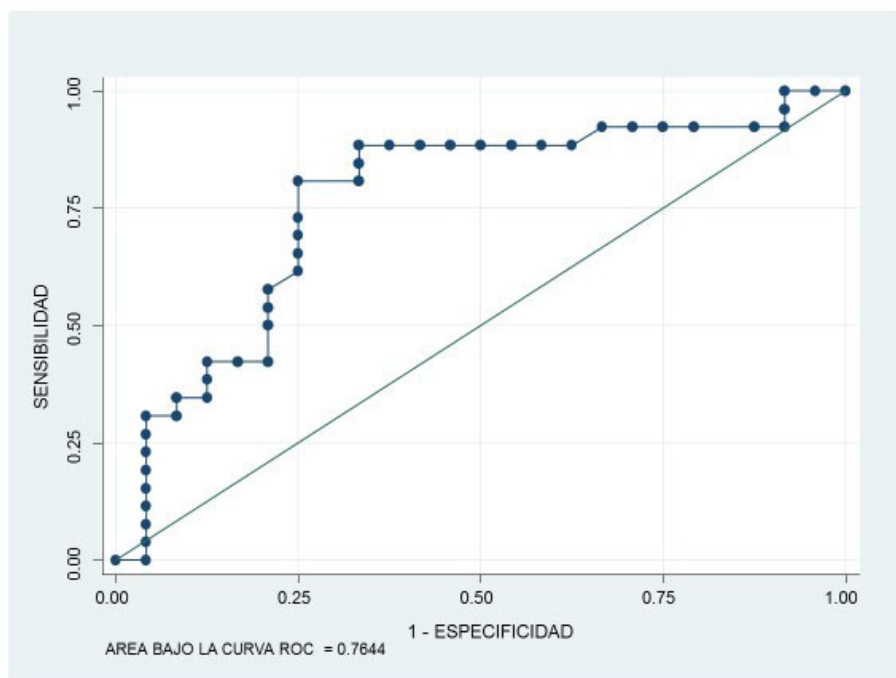


Figura 16. Área bajo la curva ROC de VC para complicaciones a los 12 meses.

7.2.2. VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO DURANTE EL PRIMER MES

Tal y como se ha comentado en el apartado anterior, los pacientes que no presentaron complicaciones mostraron un descenso progresivo y marcado de la VC durante el primer mes. En los pacientes con complicaciones se observa un incremento de la VC entre la primera y la segunda medición con un descenso en la tercera medición (figura 15).

Durante el primer mes las complicaciones que se produjeron fueron de tipo postquirúrgico y rechazo agudo.

➤ Complicaciones postquirúrgicas en los primeros siete días:

Se estudió si la presencia de estas complicaciones, que condicionaron reintervención o manejo percutáneo (descritas en la tabla 7) en un total de 13

pacientes, se asoció con un aumento de la VC en la medición realizada a los 7 días. No se encontró una relación estadísticamente significativa (tabla 16).

COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS (7 D)	OR (IC 95%)	P
VC (0,1 m/s)	1.173 (0.983 – 1.399)	0.077

Tabla 16. Asociación entre la VC y la presencia de complicaciones postquirúrgicas mayores.

➤ Complicaciones vasculares:

Todas las complicaciones vasculares se diagnosticaron a lo largo del primer mes. Se analizaron los datos de los 10 pacientes que las presentaron (tabla 8). Se estudió si la presencia de complicaciones vasculares durante el primer mes se asoció con la VC sin evidenciarse un aumento estadísticamente significativo (tabla 17).

COMPLICACIÓN VASCULAR EN EL PRIMER MES	OR (IC 95%)	p
VC (0,1 m/s)	0.924 (0.62 – 1.365)	0.692

Tabla 17. Asociación entre de los valores de la VC y las complicaciones vasculares.

➤ Complicaciones de la vía biliar:

Esta complicación se diagnosticó en 10 pacientes (tabla 8), en 8 pacientes durante el primer mes (dos casos fístula biliar y seis estenosis de la vía). Se ha estudiado la VC los 8 pacientes que presentaron estenosis de la vía biliar durante el primer mes sin evidenciar una asociación estadísticamente significativa (tabla 18).

ESTENOSIS VÍA BILIAR	OR (IC 95%)	p
VC (0,1 m/s)	1.013 (0,760 – 1.35)	0.925

Tabla 18. Asociación entre la VC y las complicaciones de la vía biliar.

➤ Rechazo agudo:

Se seleccionaron los 16 pacientes que presentaron rechazo agudo durante el primer mes diagnosticado con criterios clínicos y en tres de los pacientes con biopsia y que tuvieron una evolución favorable con el tratamiento médico. Se muestran los valores de las mediciones realizadas en pacientes sin y con rechazo agudo en la tabla 19. Se evaluó si esta complicación se asoció a un aumento de los valores de la VC. No se encontró una relación estadísticamente significativa (tabla 20).

Medición	Pacientes sin rechazo agudo	Pacientes con rechazo agudo
48h	1.66 (1.44 – 1.89)	1.685 (1.47 -2.04)
7 días	1.53 (1.3 – 1.75)	1.54 (1.4 -1.8)
1 mes	1.39 (1.26 – 1.53)	1.64 (1.26 – 1.96)

Tabla 19. Mediana e IQR de los pacientes sin y con rechazo agudo durante el primer mes.

RECHAZO AGUDO EN EL PRIMER MES	OR (IC 95%)	P
VC (0,1 m/s)	1.075 (0.951; 1.215)	0.245

Tabla 20. Asociación entre de los valores de la VC y el rechazo agudo.

7.2.3. VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO ENTRE EL PRIMER MES Y LOS 12 MESES

Para el análisis de las complicaciones en esta etapa, se han hecho dos grupos de pacientes:

Grupo 1: incluye a los pacientes que han presentado complicaciones parenquimatosas durante este periodo (recidiva por VHC, rechazo crónico, rechazo agudo, colangiopatía isquémica, infección por CMV, consumo de alcohol y tóxicos).

Grupo 2: incluye a los pacientes que no han presentado complicaciones relevantes durante todo el seguimiento y a los pacientes que presentaron rechazo agudo durante el primer mes que evolucionaron favorablemente con el tratamiento y que no han presentaron otras complicaciones relevantes con posterioridad.

En el primer grupo se han incluido 27 pacientes (45% sobre el total de 60) y en el segundo a 21 (35%). No se han incluido a los 12 pacientes con complicaciones vasculares (20%). Los pacientes con complicaciones parenquimatosas mostraron valores más elevados de la VC durante todo el seguimiento (figura 17).

En los pacientes que no presentaron complicaciones parenquimatosas, la VC desciende hasta el tercer mes que es cuando alcanza su nivel más bajo con una mediana de 1.27m/s (p25; p75: 1.16; 1.47) y estabilizándose en las siguientes mediciones con una mediana a los 12 meses de 1.305 m/s (p25; p75: 1.19; 1.53) (tabla 21).

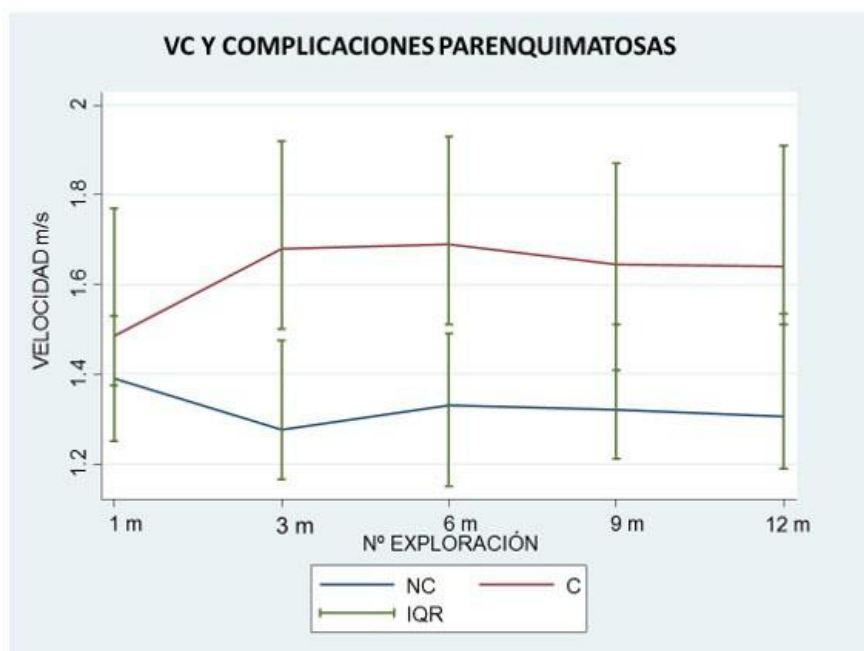


Figura 17. Mediana de la VC e IQR en las determinaciones realizadas a partir del mes del trasplante. En azul en los pacientes sin complicaciones parenquimatosas en esta etapa, en rojo los que sí las han presentado.

Exploración	p50	p25	p75	min	max
1m	1.39	1.25	1.53	1.04	2.01
3m	1.275	1.165	1.475	0.96	2.27
6m	1.33	1.15	1.49	0.99	2.66
9m	1.32	1.21	1.51	1.00	2.35
12m	1.305	1.19	1.535	0.99	3.07

Tabla 21. Valores de la VC entre el primer mes y los 12 meses en los pacientes sin complicaciones: mediana, p25, p75, valores mínimo y máximo.

➤ Velocidad de cizallamiento y aparición de complicaciones:

En los pacientes que sí presentaron complicaciones parenquimatosas a partir del primer mes tras el TH (tabla 9) se objetivó un aumento de la VC entre el primer y el tercer mes estabilizándose desde ese momento. En el tercer mes se obtuvo una mediana de 1.68 m/s (p25; p75: 1.5; 1.92) (tabla 22).

Exploración	p50	p25	p75	min	max
1m	1.485	1.375	1.77	1.02	2.4
3m	1.68	1.5	1.92	1.2	2.44
6m	1.69	1.51	1.93	1.31	2.4
9m	1.645	1.41	1.87	1.15	2.7
12m	1.64	1.51	1.91	1.09	2.18

Tabla 22. Valores de la VC entre el primer mes y los 12 meses en los pacientes con complicaciones parenquimatosas a partir del primer mes tras el TH: mediana, p25, p75, valores mínimo y máximo.

Se han comparado los dos grupos de pacientes descritos al inicio de este apartado. Se ha encontrado una relación significativa, evidenciando que un aumento de 0,1 m/s de la VC se asocia a un riesgo 36% (IC 95% 11; 67; p =0.003) mayor de tener complicaciones parenquimatosas a partir del mes del trasplante (tabla 23).

COMP. PARENQUIMATOSAS A PARTIR DEL MES	OR (IC 95%)	P
VC (0,1 m/s)	1.363 (1.112 – 1.672)	0.003

Tabla 23. Asociación entre de los valores de la VC y las complicaciones parenquimatosas a partir del primer mes del trasplante.

➤ Recidiva por VHC:

Se produjo en 23 de los 34 pacientes con infección por VHC.

Se han comparado los valores de la VC de estos 23 pacientes con los del grupo sin complicaciones. Se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo (tabla 24). Según nuestros resultados, un aumento de 0,1 m/s de la VC a partir del primer mes del trasplante en pacientes VHC se asocia con un 48% más de riesgo de recidiva ($p=0.0013$).

Recidiva VHC a partir del primer mes	OR (IC 95%)	p
VC (0,1 m/s)	1.484 (1.088; 2.026)	0.013

Tabla 24. Asociación entre de los valores de la VC y la recidiva por VHC a partir del primer mes del trasplante.

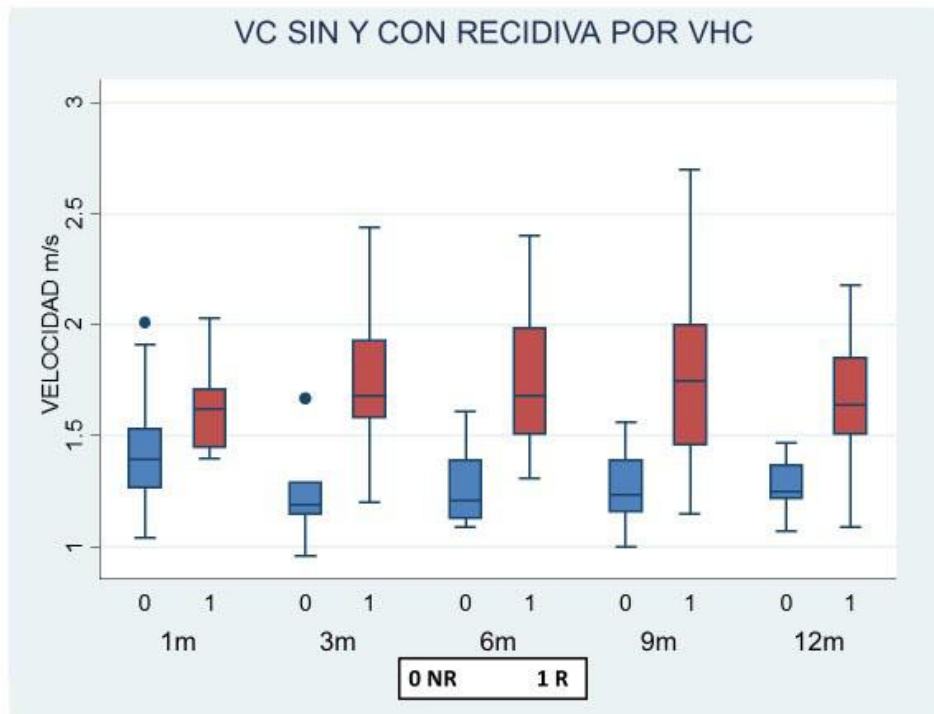


Figura 18. Diagrama de cajas y bigotes que muestra la distribución de la VC en pacientes sin recidiva de la infección por VHC en azul y pacientes con recidiva en rojo.

Al encontrarse un aumento significativo de las velocidades y tratarse de un grupo numeroso de pacientes, se ha estudiado la evolución de la elastografía en los 23 pacientes que han presentado recidiva por VHC y se ha comparado la VC en dos determinaciones consecutivas, la previa al diagnóstico de recidiva y la primera tras el diagnóstico, también hemos comparado los valores de AST, ALT, GGT y bilirrubina en esos dos tiempos. En la tabla 25 se muestran los datos de todas las determinaciones estudiadas. Se ha evidenciado diferencia estadísticamente significativa en la VC. La mediana de la VC previa al diagnóstico fue de 1.45 m/s (p25; p75: 1.27; 1.56) y tras el diagnóstico fue 1.68 m/s (p25; p75: 1.51; 1.92) $p < 0.001$. Se estima un aumento promedio en la onda de cizallamiento del 21.6% (IC 95% 14.1; 29.1%). Los resultados se detallan en la tabla 26.

Paciente	VC 1	VC 2	BIL 1	BIL 2	ALT 1	ALT 2	AST 1	AST 2	GGT 1	GGT 2
1	1.25	1.68	1.2	0.8	22	192	30	187	144	160
2	1.19	1.5	1.7	1.8	101	117	87	112	265	174
3	1.45	1.92	1	1	37	171	48	207	469	481
4	1.64	2.4	0.7	1.2	63	40	70	190	1422	1342
5	1.27	1.45	0.7	0.9	79	173	62	159	174	298
6	1.21	1.51	0.5	0.7	23	25	22	23	41	43
7	1.36	1.61	0.5	0.3	13	19	14	19	199	137
8	1.62	1.66	5	1	75	27	63	27	765	270
9	1.5	1.51	1	0.6	16	24	20	24	30	55
10	1.56	1.9	0.9	0.8	58	112	55	117	215	297
11	1.2	1.57	1.1	1.1	266	251	131	128	357	418
12	1.75	2.2	1.1	3.6	101	163	163	324	752	681
13	1.73	2.06	0.7	0.4	162	224	271	262	541	317
14	1.26	1.39	1.2	0.7	656	26	335	26	788	313
15	1.46	1.52	0.7	0.7	60	69	40	43	87	121
16	1.54	1.71	1.7	1	101	31	53	32	591	511
17	1.44	2.44	0.6	0.6	41	31	20	27	740	358
18	1.38	1.45	0.7	0.5	84	15	19	20	713	396
19	1.5	2.31	8.9	13.3	390	235	366	285	484	222
20	1.4	1.68	0.8	0.7	46	38	46	43	313	197
21	1.41	1.45	0.5	1.2	158	11	504	20	314	14
22	1.68	1.77	1	0.5	29	24	24	17	180	39
23	1.53	1.82	0.6	0.3	9	67	12	83	59	74

Tabla 25. Tabla con los valores de todas las mediciones. VC 1 se refiere a la medición previa al diagnóstico y VC 2 a la medición con el diagnóstico de recidiva de la infección por VHC. Lo mismo con Bilirrubina (Bil), ALT, AST y GGT.

	ANTES DE RECIDIVA	RECIDIVA	p
ONDA DE CIZALLAMIENTO m/s	1.45 (1.27 – 1.56)	1.68 (1.51 - 1.92)	<0,001
BILIRRUBINA	0.9 (0.7 - 1.2)	0.8 (0.6 - 1.1)	0.418
ALT	63 (29 -101)	40 (25 – 171)	0.963
AST	53 (22 – 131)	43 (24 – 187)	0.420
GGT	314 (174 – 713)	270 (121 - 396)	0.011

Tabla 26. Se muestra la mediana (P25-P75) de los valores obtenidos de los parámetros en la medición realizada previa al diagnóstico de la recidiva con la primera medición realizada tras el diagnóstico.

➤ Infección por CMV:

Se produjo en 15 pacientes. Se han comparado los valores de la VC de estos 15 pacientes con los del grupo 2. Se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo (tabla 27) de tal forma que el aumento de 0,1 m/s de la VC a partir del primer mes del trasplante se asocia con un 68% más de riesgo de presentar infección por CMV. Como puede observarse en la tabla 21, el IC es muy amplio (oscila entre 1.14 y 2.48), lo que indica, por un lado, el escaso tamaño muestral y por otro la variabilidad en la medición de la VC.

Infección por cmv a partir del primer mes	OR (IC 95%)	p
VHC (0,1 m/s)	1.684 (1.141; 2.486)	0.009

Tabla 27. Asociación entre los valores de VC y la infección por CMV a partir del primer mes del trasplante.

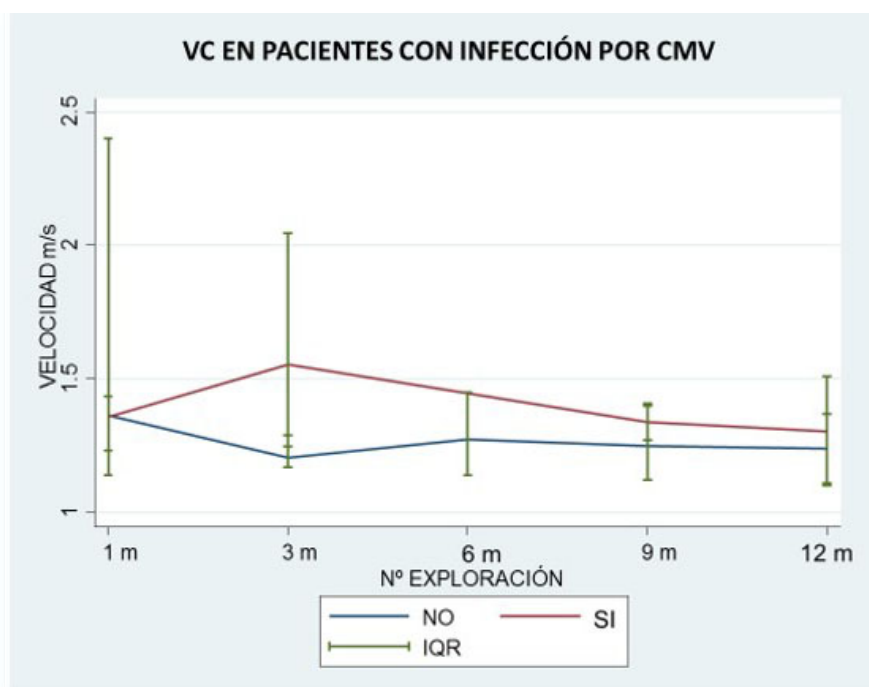


Figura 19. Mediana de las VC y IQR en pacientes con infección por CMV (línea roja) y sin infección (línea azul).

Se ha realizado otro análisis, estudiando la VC en los 9 pacientes que presentaron primoinfección o reactivación de la infección por CMV y se han comparado dos mediciones consecutivas de la VC, previas y con el diagnóstico de infección. No se han estudiado los pacientes con infección y que han presentaban a la vez otras complicaciones por eso solo se han estudiado 9 y no 15 pacientes.

En la tabla 28 se muestran las VC de cada paciente. Se ha encontrado un aumento estadísticamente significativo de la velocidad de la VC con una mediana previa al diagnóstico de 1.36 m/s (p25; p75: 1.16; 1.79) y posterior de 1.51 m/s (p25; p75: 1.36; 1.86) $p=0.007$ (tabla 29). Se estima un aumento promedio en la onda de cizallamiento del 16.1% (IC 95% 8.2; 24.0%).

Paciente	VC 1	VC 2
1	1.16	1.29
2	1.36	1.86
3	1.99	2.37
4	1.41	1.51
5	1.2	1.36
6	1.1	1.27
7	1.97	2.27
8	1.11	1.39
9	1.79	1.82

Tabla 28. VC en los 9 pacientes estudiados, previas (VC 1) y con el diagnóstico de infección por CMV (VC2).

	PREVIA CMV	INFECCION CMV	p
VC m/s	1.36 (1.16 - 1.79)	1.51 (1.36 - 1.86)	0,007

Tabla 29. Mediana y los percentiles 25 y 75 de las velocidades de cizallamiento antes del diagnóstico y tras el diagnóstico de la infección por CMV donde se ha objetivado un aumento estadísticamente significativo.

➤ Otras complicaciones parenquimatosas.

Se ha hecho un grupo con los pacientes que presentaron complicaciones parenquimatosas que no fueron recidiva por VHC ni infección por CMV. Están incluidos los pacientes que presentaron colangiopatía isquémica, rechazo crónico, rechazo agudo, alteración de perfil hepático secundaria a fármacos y consumo de alcohol (tabla 9). Son un total de 10 pacientes, pero solo se han considerado válidas las determinaciones de 4 pacientes ya que los otros 6 presentaron además otra complicación al mismo tiempo (infección por CMV o recidiva por VHC) por lo que no se han obtenido datos suficientes para realizar análisis estadísticos. En estos pacientes se objetivaron también VC elevadas durante el todo el seguimiento con una mediana a los 12 meses de 1.64 m/s (p25; p75: 1.56; 2.08) (tabla 30).

Exploración	p 50	p 25	p 75	Min	Max
1m	1.675	1.39	1.96	1.39	1.96
3m	1.765	1.52	1.93	1.5	2.31
6m	1.695	1.41	1.93	1.36	2.09
9m	1.62	1.36	1.77	1.34	2.55
12m	1.64	1.56	2.08	1.32	2.1

Tabla 30. Valores de la VC entre el primer mes y los 12 meses en los pacientes con otras complicaciones parenquimatosas: mediana, p25, p75, valores mínimo y máximo.

7.3. EDAD DEL DONANTE, TIEMPO DE ISQUEMIA Y VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO

Se ha estudiado la relación entre el valor de la VC de la tercera determinación (al mes) y de la séptima determinación (a los 12 meses) con la edad del donante y con el tiempo de isquemia. No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa.

No hay correlación entre el tiempo de isquemia y la VC al mes ($r = -0.008$), ni entre la edad del donante y la VC al mes ($r = 0.050$) (figuras 20 y 21).

De la misma manera, no hay correlación entre el tiempo de isquemia y la VC al año ($r = -0.023$), entre la edad del donante y la VC al año ($r = 0.013$).

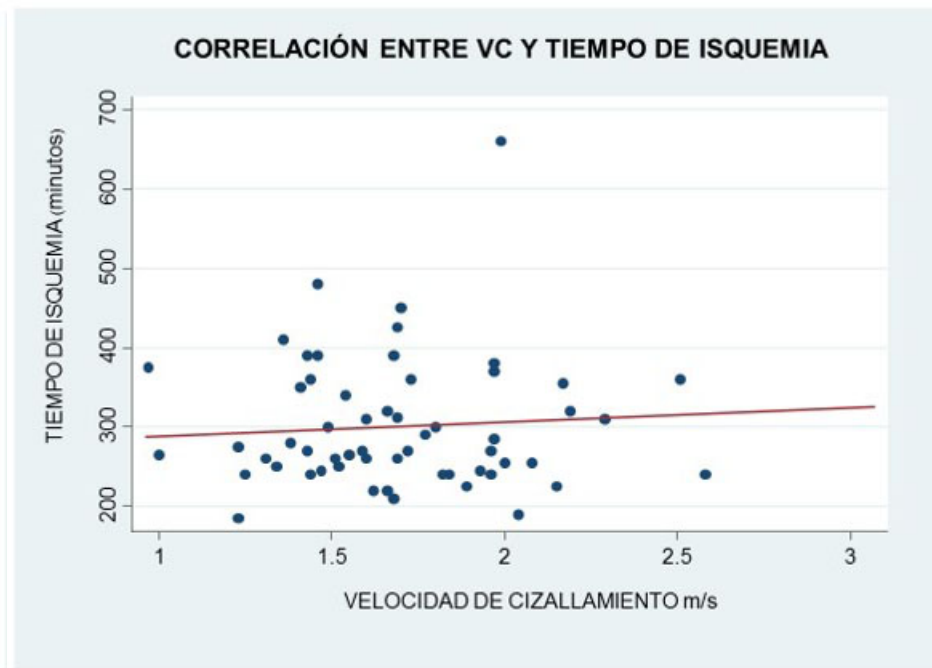


Figura 20. Diagrama de dispersión entre la VC y el tiempo de isquemia al mes del trasplante. Se observa gran dispersión de los valores.

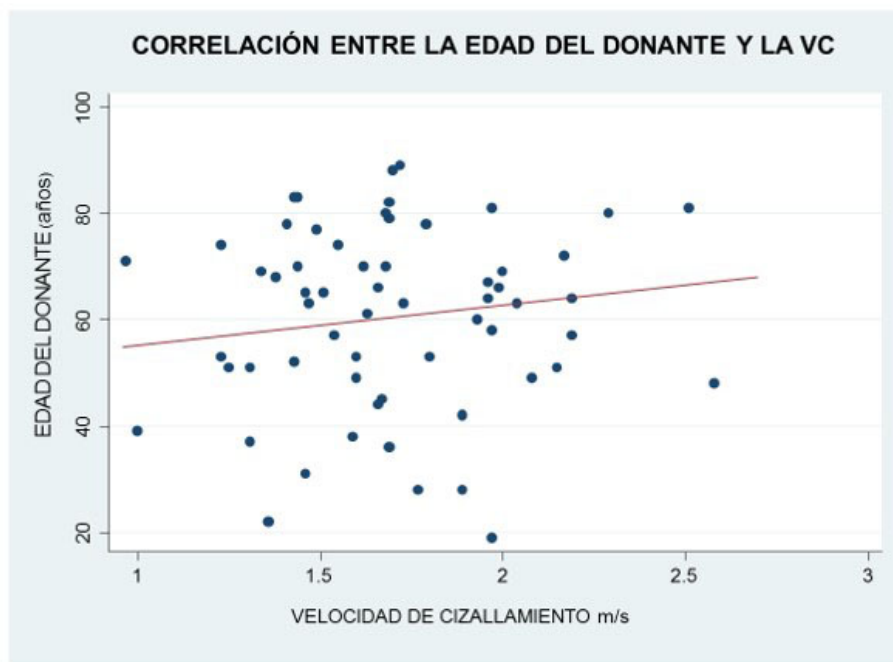


Figura 21. Diagrama de dispersión entre la VC y la edad del donante al mes del trasplante. Se observa gran dispersión de los valores.

7.4. PARÁMETROS ANALÍTICOS Y VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO

Se ha estudiado si el aumento de los parámetros analíticos estudiados (bilirrubina, ALT, AST y GGT) se asocia con la velocidad de cizallamiento.

➤ Bilirrubina:

Se ha objetivado, ajustando por las complicaciones, que el aumento de cada unidad de bilirrubina (mg/dl), se asocia a un aumento promedio la VC de 0.039 m/s en ausencia de complicaciones ($p < 0.001$). Cuando hay complicación, este aumento de la VC se incrementa en 0.134 m/s ($p < 0.001$) (tabla 31).

VC	Valor (IC 95%)	p
Bilirrubina*	0.039 (0.025; 0.054)	<0.001
Complicación	0.134 (0.064; 0.201)	<0.001

*Ajustado por variable complicación

Tabla 31. Tabla en la que se muestra la asociación entre los valores de bilirrubina (mg/dl) con la VC.

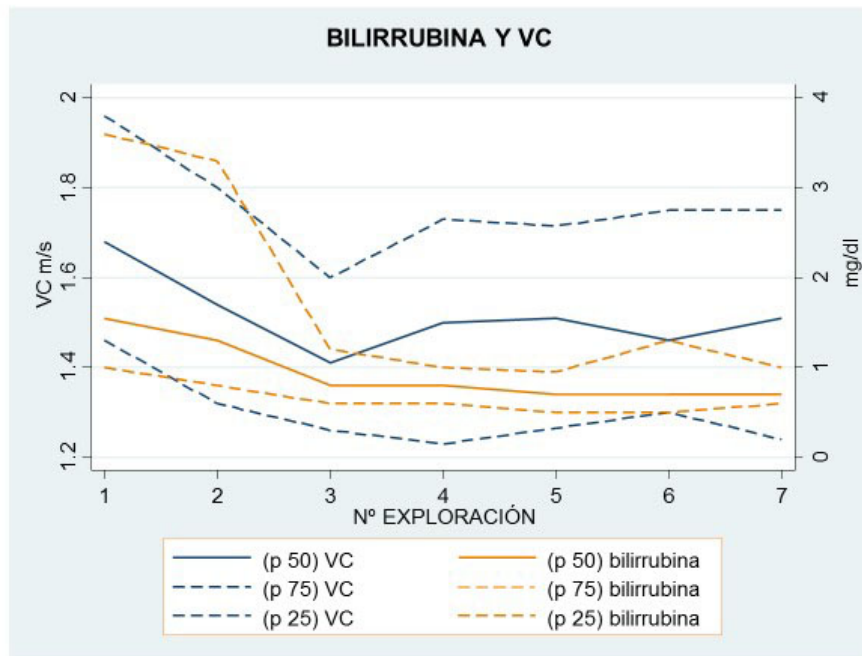


Figura 22. Muestra la mediana, P25 y P75 de los valores de bilirrubina (líneas en amarillo) y VC (líneas en azul) durante el seguimiento.

➤ Alanina aminotransferasa (ALT):

Se ha objetivado, ajustando por las complicaciones, que el aumento de cada unidad de ALT (U.I.), se asocia a un aumento promedio de la VC de 0.0001 m/s ($p=0.002$) (tabla 22). Cuando se produce una complicación, el aumento de VC se incrementa además en 0.1555 m/s ($p<0.001$) (tabla 32). En el gráfico de la figura 22 se puede ver que los valores de ALT y VC mantienen la misma tendencia descendente o ascendente a lo largo del estudio

VC	Valor (IC 95%)	p
ALT*	0.00016 (0.00006; 0.0002)	0.002
Complicación	0.15564 (0.08331; 0.2279)	<0.001

*Ajustado por variable complicación

Tabla 32. Se muestra la asociación entre los valores de ALT y la VC.

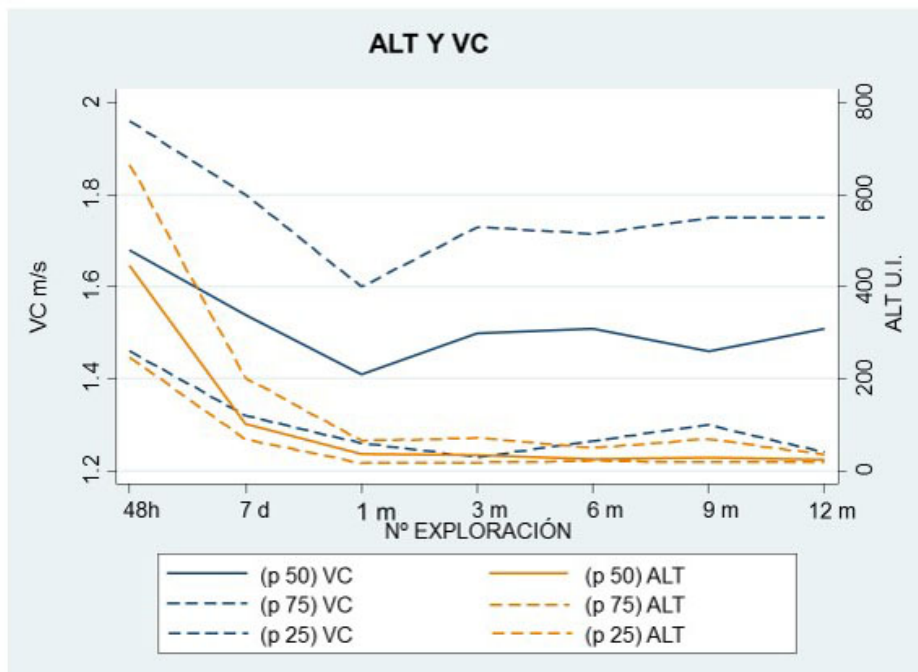


Figura 23. Muestra la mediana, P25 y P75 de los valores de ALT (líneas en amarillo) y VC (líneas en azul) durante el seguimiento.

➤ Aspartato aminotransferasa (AST):

Se ha objetivado, ajustando por las complicaciones, que el aumento de cada unidad de AST (U.I.), se asocia a un aumento promedio de la VC de 0.0001 m/s ($p=0.003$) (tabla 33). Cuando se produce complicación, la VC se incrementa además en 0.161 m/s. En el gráfico de la figura 24 se aprecia un descenso muy pronunciado de los valores de AST durante la primera semana y modificaciones poco significativas durante el seguimiento.

VC	Valor (IC 95%)	p
AST*	0.00016 (0.00005; 0.00278)	0.003
Complicación	0.16153 (0.08884; 0.23423)	<0.001

*Ajustado por variable complicación

Tabla 33. Se muestra la asociación entre los valores de AST y la VC.

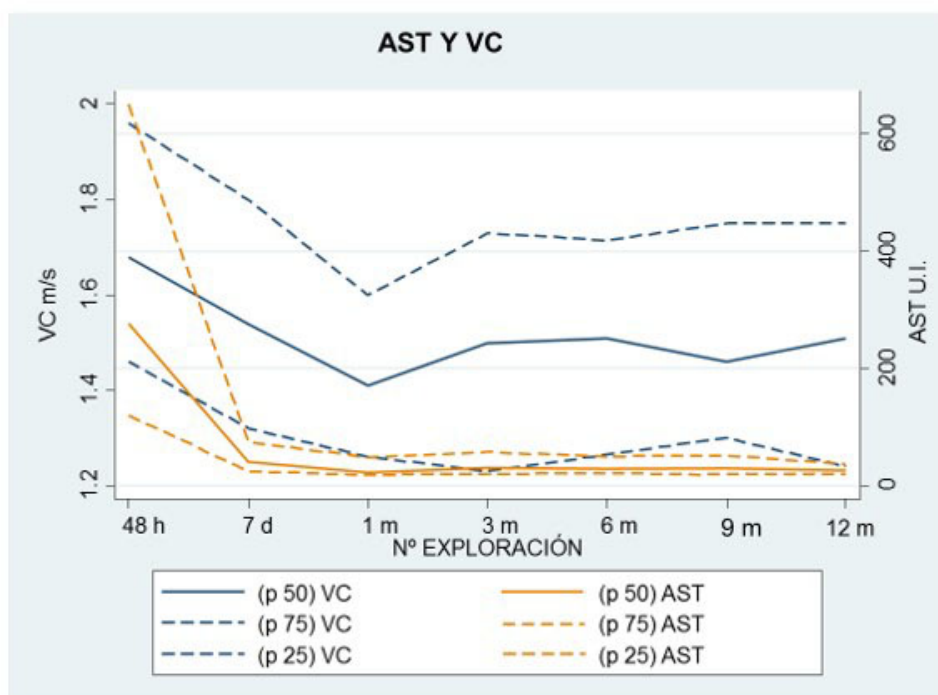


Figura 24. Muestra la mediana, P25 y P75 de los valores de AST (líneas en amarillo) y VC (líneas en azul).

➤ Gamma glutamiltransferasa (GGT):

No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre los valores de la VC m/s y la GGT (U.I) (tabla 34).

VC	Valor (IC 95%)	p
GGT*	0.00030 (0.00007; 0.00136)	0.574
Complicaciones	0.14412 (0.06940; 0.21885)	P<0.001

*Ajustado por variable complicación

Tabla 34. Se muestra la asociación entre los valores de GGT y la VC.

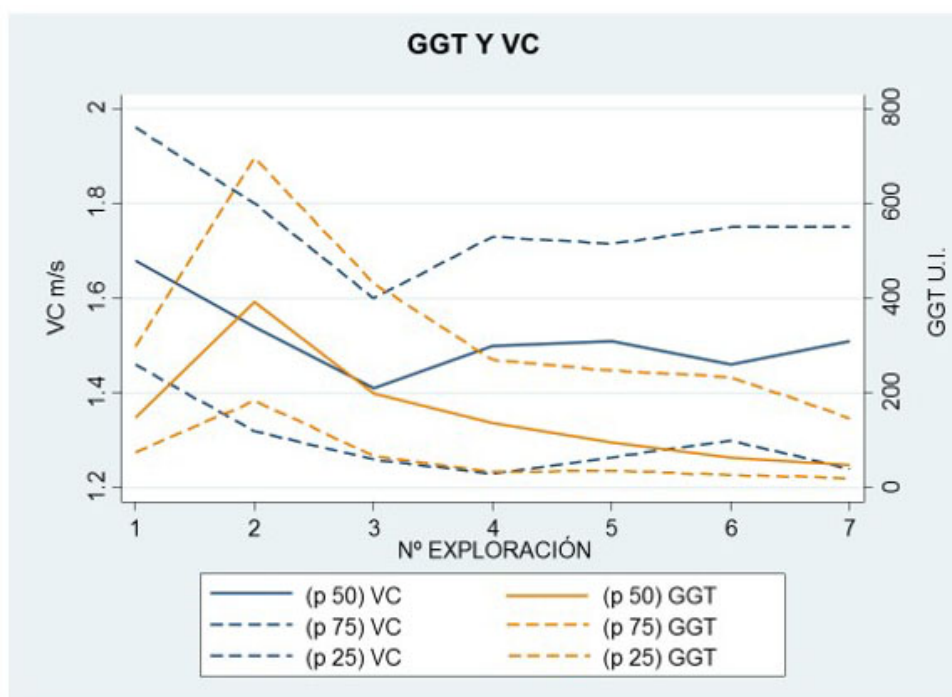


Figura 25. Muestra la mediana, P25 y P75 de los valores de AST (líneas en amarillo) y VC (líneas en azul).

7.5. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS A LO LARGO DEL PRIMER AÑO DEL TRASPLANTE

Se ha estudiado la evolución de los parámetros hemodinámicos velocidad de la vena porta (V_p), velocidad arterial máxima en la arteria hepática (V_{art}) e índice de resistencia intrahepático (IR) durante el primer año tras el trasplante. Se han excluido del análisis a los pacientes que presentaron complicaciones vasculares.

➤ Evolución de la velocidad de la vena porta en el tiempo:

La V_p fue muy variable entre los pacientes. Se objetivaron velocidades muy superiores a los rangos normales en la primera medición con una mediana 111.4 cm/s (p25; p75: 78.3; 145.4) y una disminución progresiva, más rápida en las primeras determinaciones y más lenta a partir de los 3 meses hasta alcanzar valores moderadamente elevados a los 12 meses con una mediana de 40 cm/s (p25; p75: 29; 55) (tabla 35).

Tras aplicar un modelo de regresión lineal GEE, a las 48h el valor promedio estimado de la velocidad de la vena porta fue 117.62 cm/s (IC 95% 108.37; 126.87). La velocidad disminuyó 26.49 cm/s (IC 95% -35.66; -17,33; $p < 0.001$) en comparación con la velocidad a las 48 h tras el TH, al mes la disminución fue de 40.52 cm/s (IC 95% -51.67; -29.37; $p < 0.001$) en comparación con la velocidad a las 48h. Durante todo el seguimiento, la disminución de las velocidades en la vena porta resultó estadísticamente significativa con respecto a la medición de referencia (48h) (tabla 36). Con los resultados obtenidos, de ha podido realizar una estimación de los valores a lo largo de los 12 meses tras el trasplante.

Exploración	Mediana	p 25	p 75
48 horas	111.45	78.3	145.4
7 días	90.4	66.2	111.15
1 mes	69.05	49.05	100.6
3 meses	45.55	34.2	66.45
6 meses	40.9	31.1	59.7
9 meses	38.4	28.1	55
12 meses	40	29.4	55

Tabla 35. Velocidad de la vena (cm/s) porta obtenidos en el seguimiento: Mediana, p25 y p75.

Tiempo	Coeficiente (IC 95%)	p	Predicción lineal (cm/s) IC 95%
48 horas	Categoría de referencia	---	117.62 (108.37; 126.87)
7 días	-26.49 (-35.66; -17.33)	0.000	91.12 (82.28; 99.97)
1 mes	-40.52 (-51.67; -29.37)	0.000	77.10 (68.19; 86.01)
3 meses	-64.84 (-77.06; -52.62)	0.000	52.78 (43.58; 61.97)
6 meses	-68.24 (-81.03; -55.45)	0.000	49.38 (39.97; 58.79)
9 meses	-72.53 (-85.66; -59.49)	0.000	45.04 (35.50; 54.59)
12 meses	-71.69 (-85.15; -58.24)	0.000	45.92 (36.01; 55.83)

Tabla 36. Valor promedio de la velocidad de la vena porta (cm/s) estimados para el primer año post-trasplante. Todos hacen referencia al cambio de las velocidades con respecto a las 48h post-trasplante.

Se ha estudiado la asociación entre la VC y la Vp durante el primer mes. Se ha encontrado una asociación positiva y estadísticamente significativa entre ambas de 2.910 cm/sg en promedio por cada 0.1 m/s de VC (IC 95% 1.021; 4.800) p= 0.003 (tabla 37).

Vp	Coeficiente (IC 95%)	p
VC (0.1m/s)	2.910 (1.0213; 4.800)	0.003

Tabla 37. Tabla en la que se documenta la asociación entre la VC y la velocidad portal durante el primer mes.

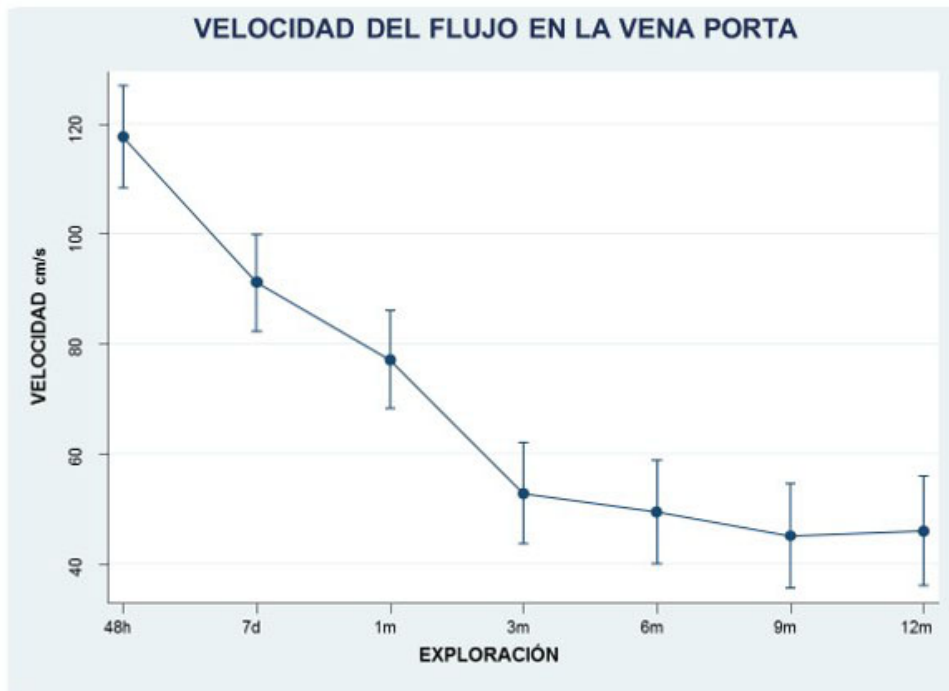


Figura 26. Predicción de la evolución de la velocidad de la vena porta durante el primer año tras el trasplante. Los resultados muestran el valor promedio estimado de la velocidad (cm/s) junto a su IC 95%.

➤ Evolución de la velocidad arterial máxima en el tiempo:

Se estudió la Vart midiendo la velocidad sistólica máxima (cm/s).

Las velocidades iniciales fueron elevadas con una mediana de 71.9 cm/s (p25; p75: 47.2; 99.6) y aumentaron levemente durante la primera semana con una mediana de 78 cm/s (p25; p75: 51.9; 120.3). Se mantuvieron elevadas durante los primeros tres meses y a partir de entonces, descendieron progresivamente hasta que a los 12 meses fueron discretamente mayores a las de un órgano nativo mediana 61.4 cm/s (p25; p75: 49.3; 76) (tabla 38).

Exploración	Mediana	p 25	p 75
48 horas	71.9	47.2	99.6
7 días	78.0	51.9	120.3
1 mes	77.9	60	120.3
3 meses	78.05	51.9	103.9
6 meses	64.8	49.1	85.0
9 meses	61.1	46.5	79.0
12 meses	61.4	49.3	76.0

Tabla 38. Velocidad arterial (cm/s) durante el seguimiento: mediana P25 y P75.

Tras aplicar un modelo de regresión lineal GEE, a las 48h, el valor promedio estimado de la velocidad arterial fue 74.8 cm/s (IC 95% 59.2; 90.4). La velocidad aumentó un promedio de 27.43 cm/s (IC 95% 8.60; 46.25) durante la primera semana manteniendo niveles elevados durante el primer mes. A partir de este momento desciende de forma progresiva (figura 27). El mayor descenso se produjo a los 12 meses disminuyendo con respecto a la exploración de referencia un promedio de 9.31 cm/s (IC 95% -31.93; 13.67) (tabla 39).

Tiempo	Coefficiente (IC 95%)	p	Predicción lineal (cm/s) IC 95%
48 horas	Categoría de referencia	---	74.80 (59.20; 90.40)
7 días	27.43 (8.60; 46.25)	0.004	102.23 (87.44; 117.02)
1 mes	26.95 (5.99; 47.91)	0.012	101.75 (86.84; 116.66)
3 meses	6.00 (-15.80; 27.82)	0.589	80.81 (65.35; 96.27)
6 meses	-2.36 (-24.52; 19.79)	0.834	72.44 (56.65; 88.22)
9 meses	-2.61 (-24.92; 19.69)	0.818	72.18 (56.22; 88.14)
12 meses	-9.31 (-31.93; 13.67)	0.433	65.67 (49.03; 82.31)

Tabla 39. Valores promedio estimados de la velocidad arterial máxima (cm/s) durante el primer año post-trasplante. Todos los valores hacen referencia al cambio de las velocidades con respecto a las 48h post-trasplante.

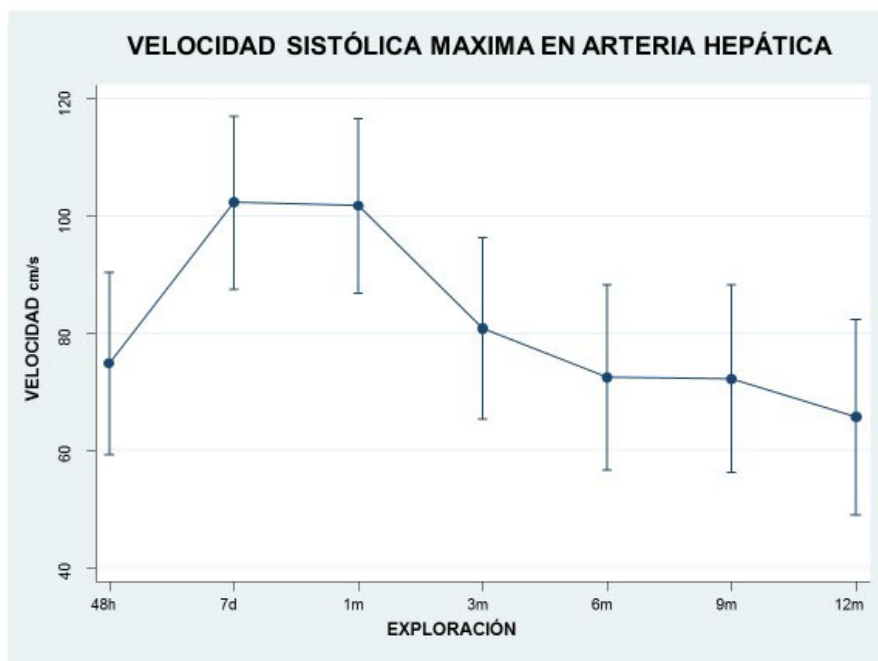


Figura 27: Predicción de la evolución de la velocidad sistólica máxima en la arteria hepática durante el primer año tras el trasplante. Los resultados muestran el valor promedio de la velocidad (cm/s) estimado junto a su IC 95%.

➤ Evolución del índice de resistencia en el tiempo:

El IR intrahepático mostró una variación paralela e inversa al flujo arterial, disminuyendo de forma significativa durante el primer mes donde se obtuvo un valor promedio de 0.619 (IC 95% 0.581; 0.657) y aumentado progresivamente a partir de entonces con un valor promedio a los 12 meses de 0.662 (IC 95 0.618; 0.706) (tabla 40 y figura 28).

Exploración	Coefficiente (IC 95%)	p	Predicción lineal (cm/s) IC 95%
48 horas	Categoría de referencia	---	0.713 (0.671;0.755)
7 días	-0.064 (-0.105; -0.022)	0.002	0.648 (0.611; 0.686)
1 mes	-0.093 (-0.142; -0.043)	0.000	0,619 (0.581; 0.657)
3 meses	-0.060 (-0.114; -0.005)	0.030	0.652 (0.613; 0.692)
6 meses	-0.048 (-0.104; 0.008)	0.095	0.664 (0.642; 0.705)
9 meses	-0.040 (-0.098; 0.168)	0.166	0.672 (0.631; 0.713)
12 meses	-0.050(-0.111; 0.009)	0.101	0.662 (0.618; 0.706)

Tabla 40. Valores promedio del índice de resistencia estimados durante el primer año post-trasplante. Todos hacen referencia a su modificación con respecto a las 48 h post-trasplante.

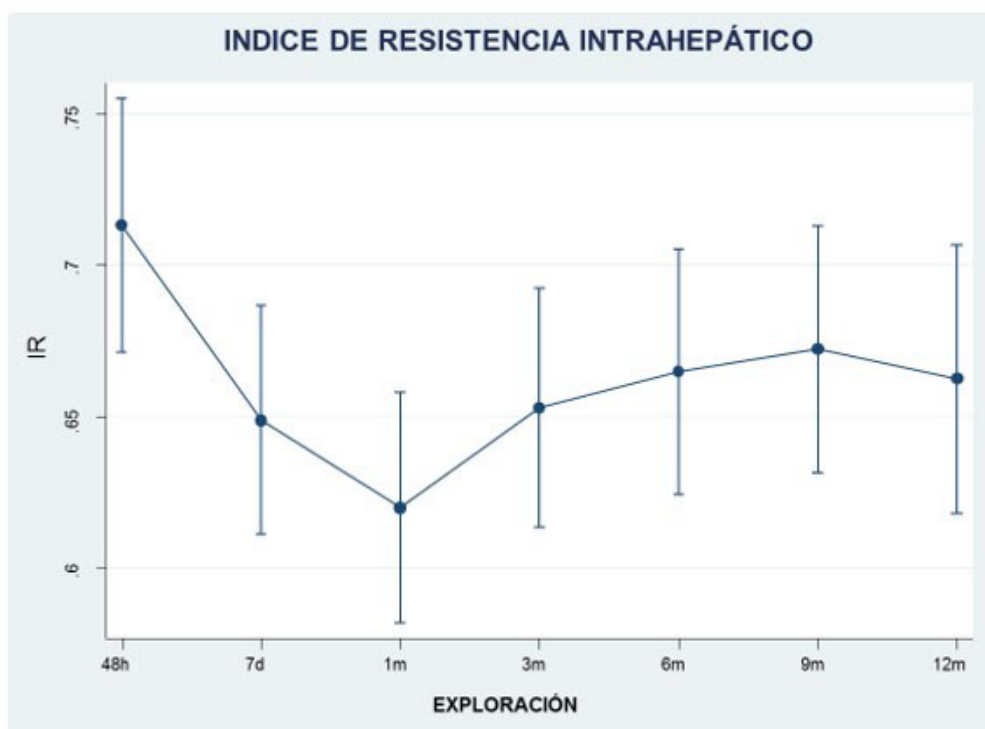


Figura 28. Muestra la predicción de la evolución del índice de resistencia arterial intrahepático durante el primer año tras el trasplante. Los resultados muestran el valor promedio de la velocidad (cm/s) estimado junto a su IC 95%.

7.6. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

- Modificación de los valores de la velocidad de cizallamiento en los pacientes tras el tratamiento con los nuevos antivirales que presentaron recidiva por VHC tras el trasplante

Uno de los 15 pacientes fue excluido del análisis ya que durante el tratamiento fue diagnosticado de síndrome de Budd Chiari (esta complicación no está incluida en los análisis anteriores ya que se produjo a los 14 meses tras el TH). De los 14 pacientes seleccionados con recidiva del VHC postrasplante, los 14 tenían genotipo 1 (10 pacientes 1b y 4 pacientes 1a). Diez (71.4% sobre los 14) pacientes fueron varones y 4 (28.5 sobre 14) mujeres, con una edad media de 52.8 años (desviación estándar de 8.2 años, mín. y máx. de 36 y 65 años, respectivamente). Todos los pacientes alcanzaron respuesta viral al finalizar el tratamiento y respuesta viral sostenida a los 3 meses postratamiento.

Los valores obtenidos en las dos determinaciones de elastografía realizadas a cada paciente se muestran en la tabla 41.

Los valores de los parámetros medidos antes y después del tratamiento del conjunto de los pacientes, se muestran en la tabla 42. Tras evaluar la normalidad de las variables, no se pudo establecer el cumplimiento de la asunción, y se realizaron pruebas no paramétricas.

La mediana de los valores de la VC previos al tratamiento antiviral fue de 1.97 m/s (p25; p75: 1.75; 2.1). Tras finalizar el tratamiento fue 1.58 m/s (p25; p75: 1.45; 1.66) ($p=0.001$) (figura 29). El porcentaje promedio en la disminución de la velocidad fue del 19% (95% IC: 74 - 88%).

La mediana de los valores de bilirrubina antes del tratamiento fue 1.5 mg/dl y después 0.5 mg/dl mostrando también una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) (figura 30).

La mediana de los valores de ALT fue 156.5 UI/l y en la segunda determinación 24.5 UI/l. También con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) (figura 31).

La mediana de AST inicial fue 180 UI/l y la posterior de 24 UI/l, también con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) (figura 32).

La mediana de GGT en la primera determinación fue 474,5 UI/l y posteriormente de 33 UI/L, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) (figura 33). Se realizó biopsia a 10 de los 14 pacientes. En dos casos se documentó hepatitis colestásica fibrosante, en siete pacientes datos de hepatitis portal y/o lobulillar (A2, F0 en escala METAVIR) y tan solo en uno se evidenció además de los signos de hepatitis la presencia de discreta fibrosis (A2, F1 escala METAVIR).

PACIENTE	E 1	E 2
1	1.92	1.57
2	2.07	1.55
3	1.71	1.77
4	1.97	1.66
5	2.3	1.45
6	1.99	1.61
7	1.98	1.59
8	2.25	1.56
9	1.4	1.09
10	2.14	1.99
11	2.1	1.63
12	1.75	1.12
13	1.09	1.03
14	1.91	1.75

Tabla 41. Se muestran las velocidades de la onda de cizallamiento (m/s) en cada paciente antes del tratamiento antiviral (E1) y después del mismo (E2).

Parámetro	Previo tratamiento	Postratamiento	p
VC	1.97 (1.75-2.1)	1.58 (1.45-1.66)	0.0014
BILIRRUBINA	1.2 (1.10-1.5)	0,5 (0.5-0,6)	0.0011
ALT	156.5 (40-224)	24.5 (22-33)	0.0015
AST	180.5 (30-300)	24 (21-32)	0.0014
GGT	474.5 (234-786)	33 (26-55)	0.001

Tabla 42. Muestra los valores de los distintos parámetros estudiados como mediana (P25-P75) de los pacientes con recidiva de la infección por VHC antes y después de recibir tratamiento antiviral.

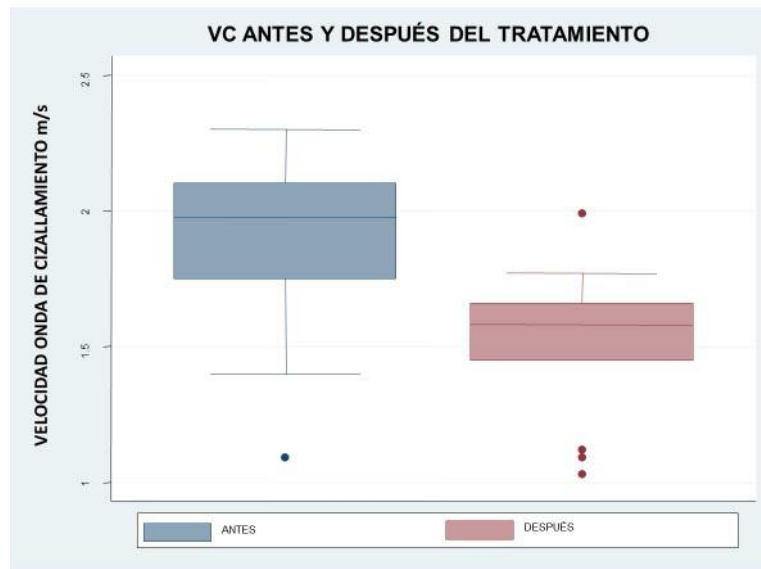


Figura 29. Diagrama de cajas y bigotes que muestra la distribución de los valores de VC antes y después del tratamiento antiviral.

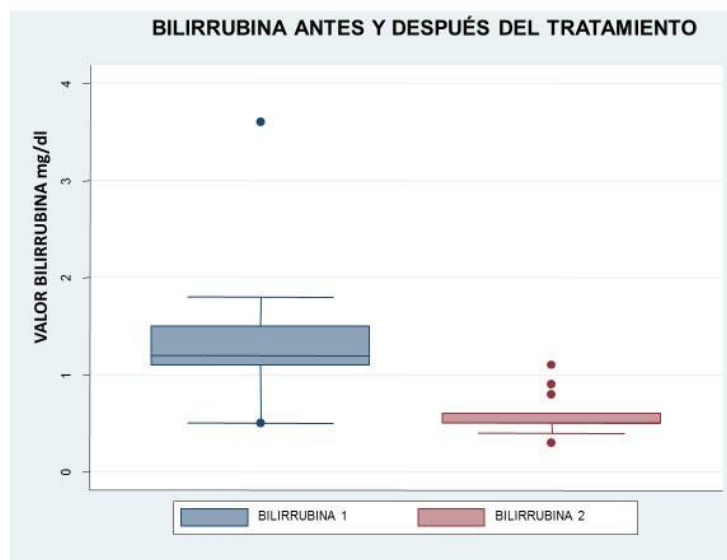


Figura 30. Diagrama de cajas y bigotes que muestra la distribución de los valores de bilirrubina antes y después del tratamiento antiviral.

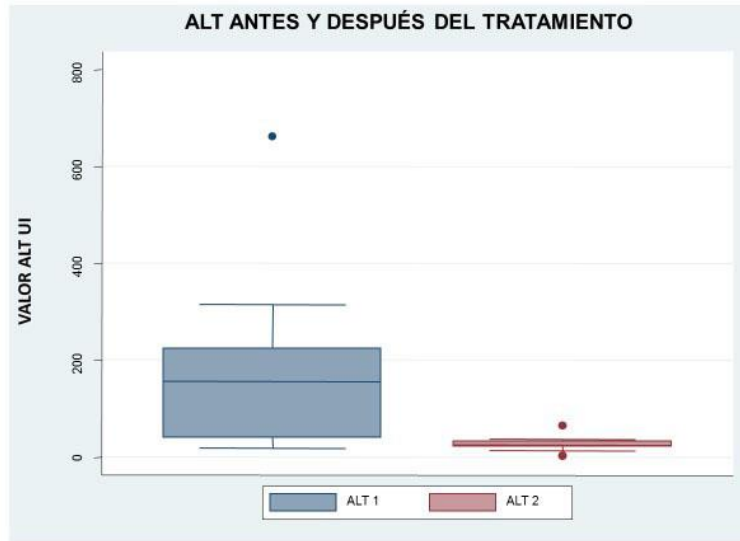


Figura 31. Diagrama de cajas y bigotes que muestra la distribución de los valores de ALT antes y después del tratamiento antiviral.

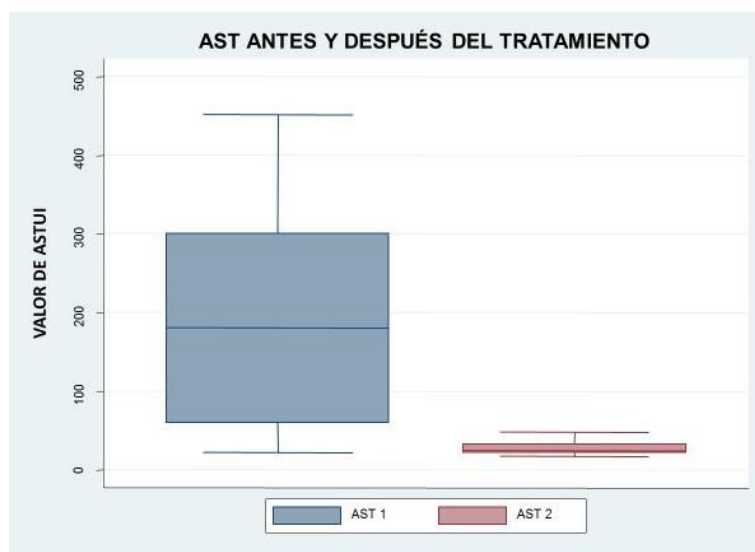


Figura 32. Diagrama de cajas y bigotes que muestra la distribución de los valores de AST antes y después del tratamiento antiviral.

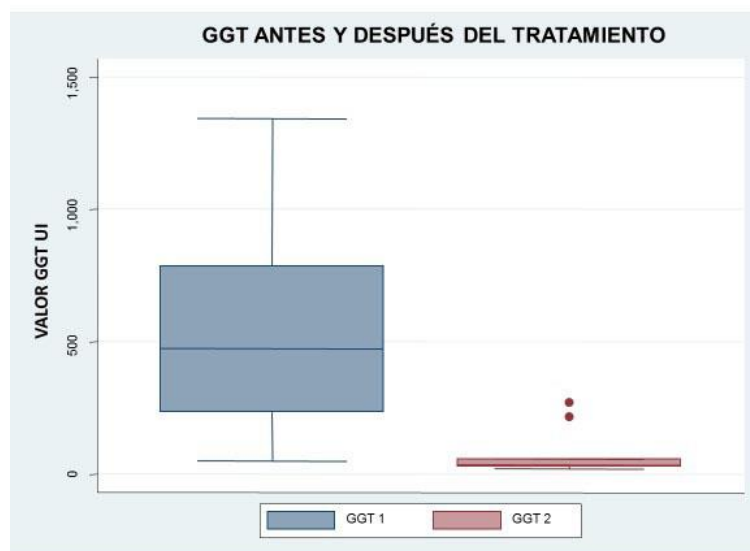


Figura 33. Diagrama de cajas y bigotes que muestra la distribución de los valores de GGT antes y después del tratamiento antiviral.

7.7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

1. En el conjunto de todos los pacientes estudiado, la rigidez del parénquima hepático estuvo aumentada en las primeras fases del trasplante, con un valor promedio estimado a las 48h de 1.704 m/s (IC 95% 1.614; 1.794) en la velocidad de cizallamiento. La velocidad de cizallamiento descendió de forma marcada durante el primer mes con un promedio de -0.247 m/s (IC 95% -0.353; - 0.141; $p < 0.001$) respecto a la primera determinación.
2. A partir del primer mes, en los pacientes que no presentaron complicaciones, las velocidades descendieron hasta el tercer mes, donde alcanzaron VC más bajas con una mediana de 1.245 m/s (p25; p75: 1.17; 1.44) estabilizándose en las siguientes determinaciones. En pacientes sin complicaciones la mediana a los 12 meses fue 1.305 m/s (p25; p75: 1.19; 1.535).
3. A partir del primer mes en los pacientes con complicaciones se produjo un aumento de la velocidad de cizallamiento con una mediana a los tres

- meses de 1.68 m/s (p25; p75: 1.5; 88) que se mantuvo en valores similares durante el resto del seguimiento.
4. Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la aparición de complicaciones de cualquier tipo durante todo el seguimiento y la velocidad de cizallamiento, de tal forma que por cada aumento de 0,1 m/s en la velocidad de cizallamiento, el riesgo de presentar complicación aumenta un 16% (IC 95% 5; 28%).
 5. Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de complicaciones parenquimatosas a partir del primer mes tras el trasplante y la velocidad de cizallamiento, de tal forma que por cada 0,1 m/s adicional en la velocidad de cizallamiento, el riesgo de presentar este tipo de complicación aumenta un 36% (IC 95% 11; 67%).
 6. El valor de corte de la velocidad de cizallamiento para detectar complicaciones en esta muestra a los 12 meses fue de 1.51m/s, con una sensibilidad del 80.7% y una especificidad del 75.0%.
 7. A partir del primer mes, tener complicaciones hepáticas se asoció a un aumento de la velocidad de cizallamiento en 0.258 m/s (IC 95% 0.172; 0.343).
 8. Cuando los pacientes presentaron recidiva por VHC se objetivó un aumento estadísticamente significativo de la velocidad de cizallamiento con una mediana previa al diagnóstico de 1.45 m/s (p25; p75: 1.27; 1.56) y posterior de 1.68 m/s (p25; p75: 1.51; 1.92) ($p < 0.001$) con un aumento porcentual promedio en la VC del 21.6% (IC 95% 14.1; 29.1%).
 9. Los pacientes con infección por CMV mostraron un aumento significativo de la velocidad de cizallamiento en la medida previa al diagnóstico de 1.36 m/s (p 25; p75: 1.16; 1.79) y posterior de 1.51m/s (p 25; p75: 1.36; 1.86) $p = 0.007$. Mostrando un aumento porcentual promedio en la VC del 16.1 % (IC 95% 8.2; 24%).
 10. Los pacientes con recidiva de la infección por VHC que recibieron tratamiento antiviral mostraron un descenso significativo de la velocidad de cizallamiento tras finalizarlo. La mediana de los valores de la velocidad de cizallamiento previos al tratamiento fue de 1.97 m/s (p25; p75: 1.75; 2.1). Tras finalizar el tratamiento fue 1.58 m/s (p25; p75: 1,45; 1,66) $p =$

- 0.0014, con un porcentaje promedio de disminución de la velocidad de cizallamiento del 19% (95% IC: 74 - 88%).
11. No se ha encontrado correlación entre la VC y la edad del donante ni con el tiempo de isquemia.
 12. Se ha objetivado, una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la velocidad de cizallamiento y la bilirrubina, la ASL y la ALT, ajustando por complicaciones.
 13. Tras el trasplante hepático se producen alteraciones hemodinámicas portales y arteriales reversibles iniciales que se van normalizando con el tiempo. Los valores más alterados y más variables entre los pacientes ocurrieron durante la primera semana. La velocidad portal estuvo muy elevada en las primeras mediciones, con un promedio estimado a las 48h de 117.62 cm/s (IC 95% 108.37; 126.87) que fue disminuyendo alcanzando valores moderadamente elevados a los 12 meses con un promedio estimado de 45.92 cm/s (IC 95% 36.01; 55.83). La velocidad máxima arterial estuvo elevada en las primeras mediciones mostrando un aumento progresivo hasta el primer mes donde se obtuvo una velocidad promedio estimada 101.75 cm/s (IC 95% 86.84; 116.66) descendiendo a partir de entonces y alcanzando a los 12 meses valores levemente elevados con un promedio estimado de 65.67 (IC95% 49.03; 83.31) cm/s.
 14. Se ha encontrado asociación positiva y estadísticamente significativa entre la velocidad de cizallamiento y la velocidad en la vena porta durante el primer mes tras el trasplante, del orden de 2.910 cm/s (IC 95% 1.012; 4.800) de velocidad portal por cada aumento de 0.1m/s de la velocidad de cizallamiento.

8. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El manejo de los pacientes trasplantados hepáticos tiene por objetivo prevenir y tratar las posibles complicaciones que puedan presentarse para preservar el injerto y reducir la morbilidad y la mortalidad. Con este fin, durante el seguimiento, se realizan múltiples pruebas de laboratorio, de imagen y en ocasiones biopsias hepáticas ya que es frecuente que las complicaciones se presenten de forma subclínica y/o con alteraciones no específicas en las diferentes exploraciones por lo que diagnóstico se realiza mediante un proceso de exclusión o mediante los resultados de la biopsia.

Desde hace algunos años se está empleando en algunos centros la elastografía en el seguimiento de pacientes con hepatopatías crónicas, y con menor frecuencia tras el TH, pero en la mayoría de los trabajos publicados en el TH se emplea para el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con reinfección por VHC.

En este estudio prospectivo se ha medido la rigidez hepática con la técnica ARFI durante un año tras el TH de forma seriada en 60 pacientes, se ha evaluado su evolución en el tiempo y se ha estudiado si se ha modificado con la aparición de las diferentes complicaciones.

Por el momento no se ha publicado ningún trabajo de elastografía con la técnica ARFI que estudie la evolución de la rigidez hepática durante el primer año del TH en múltiples mediciones protocolizadas. En el año 2010 Carrión et al. publicaron un estudio en el que se realizaron determinaciones mediante elastografía de transición seriadas, a partir de los 3 meses del TH, durante el primer año en pacientes con infección por VHC, este trabajo mostró la utilidad de la elastografía para discriminar a los pacientes con una evolución más agresiva la recidiva por VHC (120). Se publicó otro artículo en el que monitorizó la rigidez hepática mediante elastografía de transición durante tres años en pacientes con TH, con intervalos de 6 meses que concluyó la utilidad de esta técnica para la ayuda en la toma de decisiones clínicas (121). A parte de estos trabajos no se han publicados otros estudios con un diseño similar.

La práctica establecida mundialmente es que durante el periodo precoz del TH los pacientes son vigilados estrechamente, con controles clínicos, analíticos y

ecográficos frecuentes por el riesgo de complicaciones postquirúrgicas (7). En este estudio, aprovechando los controles habituales establecidos, se ha analizado la evolución de la VC en el periodo precoz tras el trasplante y tal y como se postulaba en la hipótesis se han evidenciado valores inicialmente elevados que disminuyen de forma significativa durante el primer mes. Este dato en el contexto clínico del postrasplante inmediato sugiere un aumento de la rigidez de etiología multifactorial (congestiva, inflamatoria, isquémica, hemodinámica) y no por fibrosis. El descenso rápido y significativo, de la VC durante el primer mes apoya esta hipótesis. Con los datos obtenidos no se pueden predecir los valores de VC en pacientes sin complicaciones en las primeras etapas tras el TH, ya que no se dispone de un número suficiente de pacientes, pero sí la tendencia normal que debe seguir un paciente tras el TH. Es decir, lo importante en un primer momento tras el TH no es el valor absoluto de la VC en la primera medición sino la tendencia a disminuir en las posteriores determinaciones.

Posteriormente, el seguimiento de los pacientes trasplantados hepáticos precisa de controles clínicos y analíticos periódicos ya que pueden surgir diferentes complicaciones según la etapa en que se encuentren, siendo más frecuentes las complicaciones de tipo parenquimatoso (rechazo, recidiva de la enfermedad de base e infecciones). La tendencia actual, al menos en el centro en el que se ha realizado el estudio objeto de esta tesis doctoral es intentar realizar biopsia hepática únicamente en casos seleccionados ya que es un procedimiento no exento de complicaciones (122). La exploración ecográfica es la prueba de imagen de elección en el seguimiento del TH (123). En este centro se realiza elastografía a la vez que la ecografía en estos pacientes, durante el primer año con el cronograma descrito y en los controles posteriores que los médicos solicitan en los intervalos que creen oportuno (habitualmente cada 6 meses, o en cualquier momento en caso de sospecha de complicaciones). En los resultados obtenidos, se ha evidenciado que pequeños aumentos de la VC en el seguimiento durante el primer año tras el TH se asocian a la aparición de complicaciones parenquimatosas, siendo la más frecuente en este trabajo la recidiva de la infección por VHC. La VC por sí misma no permite realizar un diagnóstico etiológico preciso, pero sí que puede tenerse en cuenta por parte del

clínico a la hora de tomar decisiones diagnósticas, como ampliar el estudio con otras pruebas o apoyar la indicación de biopsia hepática.

La VC medida con la técnica ARFI tiene validada la correlación entre sus valores y la escala METAVIR, pero esta escala se emplea para medir el grado de fibrosis en pacientes con infección por VHC, algo que no se está midiendo en gran parte de los pacientes de este estudio. Además, no hay trabajos publicados en los que se hayan podido determinar unos puntos de corte de la VC para la normalidad a lo largo del primer año para el trasplante hepático ni existen trabajos publicados que hayan calculado cuantitativamente qué incrementos de la VC se asocian a la presencia de complicaciones de forma global. Existen trabajos realizados mediante elastografía de transición, uno en pacientes no trasplantados con hepatopatías virales crónicas (124) y otro en pacientes trasplantados, la mayoría de ellos por hepatopatías crónica de origen viral (121) que consideraron un incremento relevante en la rigidez hepática cuando en tres o más mediciones realizadas con al menos tres meses de diferencia se documentó un aumento de al menos un 20% con respecto al valor basal. En el trabajo motivo de esta tesis la duración del seguimiento de los pacientes ha sido de 12 meses por lo que no sería razonable esperar un intervalo tan largo y con tantas mediciones para plantear a posibilidad de complicaciones con los cambios de la VC; además la utilidad de la técnica es ayudar en la toma de decisiones, y un intervalo tan largo supondría un retraso en la toma de las mismas.

Otro trabajo mencionado más arriba por Carrión et al. (120) realizado con elastografía de transición encontró un valor de corte de la elastografía a los 6 meses para predecir hipertensión portal en pacientes con hepatitis por VHC recurrente. En este sentido, otra publicación, realizada por Crespo et al. (90) describe un estudio que encontró un valor de corte para la elastografía de transición en pacientes con reinfección por VHC para la presencia de fibrosis significativa e hipertensión portal a los 12 meses. Tal y como se ha comentado, en el trabajo objeto de esta tesis se han estudiado a 60 pacientes en los que la patología que ha motivado el TH es variada, similar a las de nuestro medio por lo que no se está estudiando solo la complicación de recidiva por VHC.

En 2012 se publicó un estudio realizado mediante elastografía de transición en pacientes con TH por causas diferentes a VHC en el que compararon los resultados de la elastografía con los de la biopsia hepática y obtuvieron un punto

de corte para la presencia de daño significativo en el injerto (de origen multifactorial), aunque en este estudio no establecieron en relación con el tiempo tras el TH (114).

En el trabajo de esta tesis doctoral se ha establecido un valor de corte para la presencia de complicaciones a los 12 meses.

8.1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES ESTUDIADOS.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en nuestro estudio, así como de los donantes, son similares a las descritas en la literatura y en nuestro medio. Si comparamos los datos de este trabajo con los de la memoria de resultados del año 2015 del Registro Español de Trasplante Hepático las diferencias más destacables se encuentran en la patología del receptor. En la cohorte de 60 pacientes estudiados la indicación más frecuente de TH fue HCC (48.33 % de los pacientes frente al 37.6 % en los datos del registro español de trasplante hepático entre los años 2013-2015). La segunda indicación más frecuente en esta serie fue la cirrosis sin HCC (36.6 %) mientras que fue la principal causa según el registro español (45.8 %) (6).

8.2. EVOLUCIÓN DE LA VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO DURANTE EL AÑO DE SEGUIMIENTO

8.2.1. VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO DURANTE EL AÑO DE SEGUIMIENTO SIN Y CON LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES DE FORMA GLOBAL.

En el análisis de la VC durante el primer año en el conjunto de todos los pacientes, se ha evidenciado que el valor más elevado de la VC se obtuvo en la primera medición con un promedio estimado de 1.704 m/s (IC 95% 1.614; 1.794) con un descenso progresivo de las velocidades, muy acusado y significativo durante el primer mes de -0.247 m/s (IC 95% -0.353; -0.141; $p < 0.001$) (figura

14). A partir de este momento, en los pacientes que no presentan complicaciones las velocidades siguen disminuyendo hasta el tercer mes y desde entonces se estabilizan en unas velocidades discretamente elevadas que a los 12 meses son de 1.30 m/s (p25; p75: 1.19; 1.53).

Los pacientes que presentan complicaciones muestran una elevación de la VC más acusada entre el primer y el tercer mes que se mantienen elevadas durante el resto del seguimiento (figura 15) con una mediana a los 12 meses de 1.635 (p25; p75: 1.51; 1.91).

En el análisis realizado se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la VC y la aparición de complicaciones hepáticas, de tal forma que por cada aumento de 0.1 m/s de la VC, el riesgo de presentar complicación aumenta un 16.7%.

Se realizó otro análisis para evaluar la asociación de complicaciones hepáticas y la VC, en este caso ajustado por el tiempo de seguimiento. El resultado obtenido fue que a partir tener alguna complicación hepática se asocia a un aumento de la VC en 0.258 m/s (IC 95% 0.172; 0.343; $p < 0.001$) con respecto a la estimación al mes sin complicaciones, que es 1.371 (IC 95% 1.288; 1.455).

También se estableció un punto de corte a los 12 meses de la VC detectar complicaciones hepáticas en 1.51 m/s con una sensibilidad del 80.7% y una especificidad del 75.0%. Hay que tener en cuenta que para este análisis en concreto, se han estudiado los pacientes que tenían o no complicación a los 12 meses, sin embargo algunos pacientes pudieron tener complicaciones en otras mediciones previas que pueden influir en la medición.

Durante el análisis de los resultados se ha objetivado que hay dos etapas diferentes en el contexto clínico del paciente, en las que el tipo de complicaciones y las VC han mostrado patrones diferentes por lo que se ha dividido el análisis en dos etapas: Una temprana, el primer mes tras el TH (que incluye las mediciones realizadas a las 48h, 7 días y primer mes) y una segunda etapa (que incluye las mediciones realizadas al primer mes, 3, 6, 9 y 12 meses) esta distinción no se ha hecho en otras publicaciones por el diseño de los estudios.

8.2.2. VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO DURANTE EL PRIMER MES Y COMPLICACIONES DURANTE ESTE PERIODO.

Se ha observado que el periodo precoz tras el TH tiene unas características que lo hacen diferente: Por un lado, el paciente se encuentra en el postoperatorio de una cirugía muy compleja y agresiva que mayoritariamente condiciona un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (118,119,125) y que potencialmente puede condicionar disfunción multiorgánica, con aumento de la permeabilidad vascular y acumulación de líquido extravascular, con mayor o menor depleción del volumen intravascular. Además, existen alteraciones secundarias al daño de isquemia-reperfusión del injerto hepático en relación a la preservación del mismo que también se ven implicadas en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica global del paciente (126). A todo esto se añaden los cambios hemodinámicos locales tras el TH (127).

Según la hipótesis de este estudio, todos estos factores producen un aumento de la rigidez del parénquima del injerto multifactorial (inflamatorio, isquémico y congestivo) potencialmente reversible y con tendencia disminuir con el paso del tiempo, algo que se ha confirmado con los datos de este trabajo donde se ha objetivado que los valores más elevados de la VC se obtuvieron en la primera medición con un promedio estimado de 1.704 m/s (IC 95% 1.614; 1.794) mostrando posteriormente un descenso progresivo de las velocidades, muy acusado y significativo durante el primer mes de -0.247 m/s (IC 95% -0.353; -0.141; $p < 0.001$) (figura 14).

Está documentado en la literatura un aumento de la rigidez hepática en situaciones de inflamación, congestión, colestasis y fibrosis (85–87). Las dos primeras se producen de forma habitual en el postoperatorio precoz, en algunos casos también hay un componente de colestasis. En esta etapa se han realizado pocas biopsias hepáticas que hayan permitido realizar un diagnóstico específico, pero dada la evolución favorable con disminución progresiva de los valores de la elastografía es presumible que los valores elevados de la VC estén en relación con el contexto fisiopatológico multifactorial que se ha descrito más arriba.

Se han publicado pocos estudios que evalúen la elasticidad hepática en el periodo inicial del TH y los que se han publicado, se han realizado fundamentalmente mediante elastografía de transición y en trasplante de

donante vivo. Existe un trabajo sobre la evaluación de la rigidez hepática durante la primera semana tras el trasplante en 20 pacientes, en este caso con la técnica ARFI pero se trata de trasplantes de donante vivo (2). En este trabajo se realizaron mediciones diarias de la VC durante una semana evidenciando descenso de los valores de VC a partir de cuarto día del trasplante. Objetivaron además un aumento de las velocidades de cizallamiento en los pacientes con disfunción primaria del injerto fundamentalmente en relación con el síndrome “pequeño para su tamaño”, complicación propia de este tipo de trasplante por lo que no se ha podido comparar este resultado con los del estudio de esta tesis. Hay otro estudio publicado en 2009 por Inoue et al. realizado con elastografía de transición, en TH de donante vivo en el que se realizó elastografía diariamente durante dos semanas, en el que al igual que en trabajo objeto de esta tesis documentaron valores elevados de la rigidez hepática inicial que pusieron un contexto etiológico similar al que se ha expuesto previamente (128). Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que valore los cambios de la rigidez hepática con la técnica ARFI en el trasplante hepático ortotópico en la etapa inicial.

➤ Complicaciones postquirúrgicas:

No se pudo hacer un análisis individualizado de cada una de las complicaciones que se produjeron en este periodo ya que en esta muestra fueron variadas y heterogéneas, la mayoría en relación con complicaciones postquirúrgicas que se trataron de forma precoz.

Se ha estudiado si en estos pacientes la presencia de complicaciones postquirúrgicas mayores que precisaron reintervención o tratamiento percutáneo (tabla 7) se asociaron a un aumento de la VC a los 7 días del TH sin haber encontrado un aumento estadísticamente significativo. Los pacientes fueron diagnosticados de forma precoz por lo que se tomó una decisión terapéutica rápida y efectiva. Posiblemente esta sea la razón por la que estas complicaciones no llegaron a repercutir de forma significativa en la rigidez hepática. Incluso los pacientes que presentaron complicaciones que precisaron retrasplante inmediato por causa vascular fueron diagnosticados de forma precoz y el retrasplante se realizó antes de una semana tras el diagnóstico y

antes de la aparición de complicaciones secundarias (disfunción severa del injerto, sepsis, coagulopatía etc.).

En el trabajo comentado en el apartado anterior realizado por Inoue et al. (128) se midió la rigidez hepática con elastografía de transición en 24 receptores de TH de donante vivo y 3 casos de donante cadáver, diariamente durante los primeros 14 días y posteriormente al menos tres veces a la semana hasta que los pacientes fueron dados de alta. Encontraron mayor rigidez hepática en pacientes con complicaciones mayores postquirúrgicas (128). La diferencia con estos resultados puede deberse al diferente tipo de trasplante (donante vivo frente a trasplante ortotópico de cadáver) y las complicaciones incluidas en el análisis, de mayor gravedad en ese estudio. En el artículo no aportan datos del manejo diagnóstico, terapéutico ni del momento en el que se diagnosticaron dichas complicaciones.

➤ Rechazo agudo:

Se produjo rechazo agudo durante el primer mes en 16 pacientes. Se ha estudiado la asociación entre esta complicación y la VC sin encontrar resultados significativos (tabla 13). Se han publicado varios estudios que sí han encontrado un aumento en la rigidez en los casos de rechazo agudo (98,128). El primero evaluó solo a 3 pacientes. En el segundo estudio llevado a cabo por Crespo et al. en el que se estudiaron a 30 receptores de trasplante hepático y encontraron una asociación entre los valores de la elastografía medida con elastografía de transición y la gravedad del rechazo, en este caso todos los pacientes fueron estudiados con biopsia hepática. Se evidenció un aumento significativo de los valores de elastografía en los pacientes con rechazo en grado moderado-severo. En otro artículo publicado recientemente en el que se incluyeron 56 pacientes se ha encontrado también un valor más elevado en la elastografía realizada con la técnica ARFI en pacientes con rechazo agudo (confirmado con biopsia) (129). En el trabajo objeto de esta tesis doctoral se ha estudiado la VC de los pacientes que presentaron esta complicación durante el primer mes y no se ha encontrado esta asociación, pero si se analizan los valores obtenidos en cada una de las tres mediciones (tabla 19) se objetivan valores más elevados en la última medición realizada al mes. No se realizó análisis específico

en este tiempo por lo que no se puede descartar la asociación entre VC y rechazo al mes. La diferencia con los resultados de los otros trabajos referidos puede deberse a que en este estudio el diagnóstico de rechazo agudo se realizó en la mayoría de los pacientes mediante la sospecha clínica y la exclusión de otras causas que pudieran alterar el perfil hepático sin realización de biopsia (salvo en tres en pacientes en los que se realizó biopsia ya que existían dudas diagnósticas). Esta complicación se manejó con tratamiento médico ajustando la terapia inmunosupresora y con bolos de corticoides. Todos los pacientes presentaron una respuesta favorable. Probablemente el diagnóstico clínico y el tratamiento precoz que se realiza en este centro facilita una respuesta rápida al tratamiento y que no dé tiempo a que se produzca un aumento significativo de la rigidez hepática, además el análisis se ha realizado con el conjunto de los pacientes con rechazo agudo sin haber gradado histológicamente la gravedad del mismo, por lo tanto sin poder discriminar los pacientes con rechazo leve de los pacientes con grados moderado o severo (en el artículo de Crespo et al, el mayor aumento de la rigidez fue en pacientes con recidiva en grado moderado severo).

➤ Complicaciones de la vía biliar.

Se produjeron complicaciones de la vía biliar en 10 pacientes, 8 de ellos durante el primer mes. Se ha estudiado la asociación entre la VC y esta complicación durante el primer mes tras el TH sin haber encontrado una asociación significativa. Se ha descrito que la colestasis aumenta los valores en los estudios de elastografía hepática (86,130) pero no se ha publicado ningún trabajo que estudie esta asociación en pacientes en el periodo precoz del postrasplante, momento en el que la rigidez hepática puede estar influida por otros muchos factores como se ha descrito previamente.

No se ha encontrado asociación entre la VC y las complicaciones en el periodo temprano tras el TH por lo que la determinación de la VC no ha mostrado utilidad en este sentido. Pero, por otra parte, es interesante disponer de valores de referencia para estudiar la evolución de la VC en etapas más tardías ya que tal

y como se comentará en el siguiente apartado, la aparición de complicaciones a partir del mes se asocia a incrementos de la VC.

8.2.3. VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO ENTRE EL PRIMER MES Y EL AÑO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO Y COMPLICACIONES EN ESTA ETAPA.

Según los resultados de este estudio, tras el primer mes la situación clínica del receptor de TH se modifica. Ya no prevalecen las alteraciones hemodinámicas del primer momento descritas en el apartado anterior y el tipo de complicaciones que se presentan cambian. En esta etapa predominaron las complicaciones parenquimatosas propiamente dichas.

Se dividió a los pacientes en dos grupos, uno en el que se incluyó a los pacientes que presentaron complicaciones parenquimatosas entre el primer y el duodécimo mes y otro en el que se incluyeron los pacientes que no presentaron complicaciones o que fueron diagnosticados de rechazo agudo durante el primer mes, que tuvieron una respuesta favorable al tratamiento y que no presentaron otras complicaciones relevantes en el resto del seguimiento.

Se ha estudiado la asociación entre la VC y la aparición de complicaciones parenquimatosas comparando estos dos grupos. Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa. El aumento de 0.1 m/s de la VC se asocia a un riesgo 36% (IC 95% 11; 67;p=0.003) mayor de presentar complicaciones parenquimatosas en su conjunto (tabla 17).

Los pacientes que no tienen estas complicaciones muestran un descenso de la VC hasta el tercer mes. A partir de este momento se estabiliza presentando unas velocidades a los 12 meses con una mediana de 1.305 m/s (p25; p75: 1.19; 1.53) (figura 17).

Los pacientes con complicaciones parenquimatosas muestran un aumento de la VC entre el primer y tercer mes donde se estabilizan los valores de la VC manteniéndose elevados durante el seguimiento con una mediana a los 12 meses de 1.64 (p25; p75: 1.51; 1.91).

No se han publicado estudios que hayan realizado un seguimiento seriado de los valores de VC durante el primer año tras el TH que hayan evaluado a los pacientes con complicaciones parenquimatosas en su conjunto.

➤ Recidiva de la infección por VHC y modificación de la VC tras el tratamiento antiviral:

Se produjo recidiva de la infección por VHC en 23 de los 34 pacientes VHC en el momento del trasplante. Tras el TH la reinfección es la norma en los pacientes virémicos en el momento del trasplante (131), pero durante la realización de este trabajo se autorizó el tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa de tal forma que algunos pacientes iniciaron tratamiento antiviral en el primer año tras el TH y los últimos estaban recibiendo tratamiento antiviral cuando fueron trasplantados y presentaron respuesta viral sostenida (RVS) durante todo el seguimiento. Estos cambios en el manejo de los pacientes han limitado el análisis estadístico que se ha visto influido por estos factores.

Los pacientes con recidiva de la infección por VHC mostraron valores más elevados de la VC que el resto de los pacientes a partir del primer mes tras el TH (figura 18).

Se estudió la asociación entre la VC y la recidiva por VHC evidenciando que el aumento de 0.1 m/s de la VC en pacientes VHC se asoció a un 48% más de riesgo de recidiva.

Al tratarse de un grupo numeroso de pacientes se estudió la diferencia de la VC previa al diagnóstico de la recidiva con la VC en la primera determinación con el diagnóstico evidenciando un aumento significativo de la VC, obteniendo una mediana previa de 1.45 m/s (p 25; p75: 1.27; 1.56) y con el diagnóstico de 1.68 m/s (p25; p 75: 1.51; 1.92) $p < 0.001$.

Se ha demostrado en varios estudios buena correlación entre los valores de la elastografía (medidos mediante elastografía de transición) y el grado de fibrosis hepática determinado mediante estudio histológico en pacientes con recidiva por VHC tras el TH (132–134). También se han publicado trabajos, con elastografía de transición que plantean la utilidad de la elastografía para predecir la evolución más o menos agresiva de la reinfección por VHC y por lo tanto a la hora de

plantear posibles medidas terapéuticas (90,120). En el trabajo de Carrión et al. se realizaron determinaciones de la elastografía a pacientes con infección por VHC receptores de TH mediante elastografía de transición a los 3, 6, 9 y 12 meses tras el trasplante y biopsia hepática a los 12 meses evidenciando valores más elevados en la elastografía de los pacientes con fibrosis significativa al año del trasplante, planteando la utilidad de la elastografía en la detección de los pacientes en los que la reinfección tiene una evolución más agresiva ayudando a anticipar medidas terapéuticas. Con la técnica ARFI se ha publicado un trabajo que incluyó 51 pacientes que demuestra la utilidad en el seguimiento de pacientes con recidiva por VHC por un lado para diagnosticar a los pacientes que presentan una evolución agresiva planteando en este caso un manejo diferente en cuanto a tratamiento antiviral e indicación de biopsia y por otro para identificar a los pacientes que tienen un curso benigno, para monitorizar su evolución y evitar procedimientos diagnósticos invasivos (112). Por otra parte, se han publicado trabajos, que han identificado aumento de los valores de la rigidez hepática en pacientes no trasplantados hepáticos que presentan actividad necroinflamatoria que pueden interferir en la estimación de la fibrosis hepática (135,136). En el TH se realizó un trabajo con la técnica ARFI en el que se evidenció buena correlación entre la VC y el grado de fibrosis en el seguimiento del TH pero también evidenció que los valores de la VC se elevaron en casos de actividad inflamatoria o colestasis significativa (1). Existe otro trabajo que se realizó en pacientes trasplantados hepáticos mediante elastografía de transición que documentó un aumento de los valores de la rigidez hepática con actividad necroinflamatoria que puede interferir en la estimación de la fibrosis en caso de recidiva por VHC (133). Como se ha comentado en la parte de la discusión que hace alusión al primer mes tras el TH también se han descrito VC elevadas en el injerto que en esta etapa aún no presenta fibrosis sino un aumento de rigidez de origen multifactorial (inflamación, congestión o isquemia). En base a estos hallazgos se recomienda interpretar los valores de la elastografía en un contexto clínico adecuado, teniendo en cuenta otros factores clínicos y analíticos.

Cuando se inició este trabajo, no se había publicado ningún estudio que determinara el cambio de la VC en pacientes trasplantados hepáticos con recidiva por VHC que hubieran sido tratados con antivirales de acción directa con

trasplante hepático. Se ha publicado un estudio que compara la evolución de la rigidez hepática medida con elastografía de transición en pacientes trasplantados hepáticos con recidiva por VHC tras tratamiento antiviral y sin él, evidenciando disminución en los pacientes que recibieron tratamiento, pero se trata de un estudio con pocos pacientes y los fármacos no fueron antivirales de acción directa (55). En trabajos realizados sobre pacientes con hepatopatía crónica por VHC (no trasplantados) tratados con antiguos regímenes antivirales, la elastografía tanto tipo ARFI, como la elastografía de transición han mostrado valores más bajos de VC en pacientes con respuesta viral sostenida (137,138). En la muestra que se ha estudiado y que es objeto de esta tesis, el descenso de la velocidad de cizallamiento fue significativo en todos los pacientes tras el tratamiento excepto en el paciente que desarrolló síndrome de Budd-Chiari (el diagnóstico de esta complicación fue posterior a los 14 meses tras el TH) y en el que a pesar de negativizar RNA de VHC los valores de la VC se mantuvieron elevados (figura 34). En la biopsia de este paciente se evidenciaron leves cambios fibroinflamatorios inespecíficos (F1 A1 escala METAVIR). En este paciente se puede atribuir el aumento de la VC a la congestión hepática secundaria al Budd-Chiari. EL aumento de rigidez hepática medido mediante elastografía de transición en esta complicación ha sido descrito en la literatura (139).

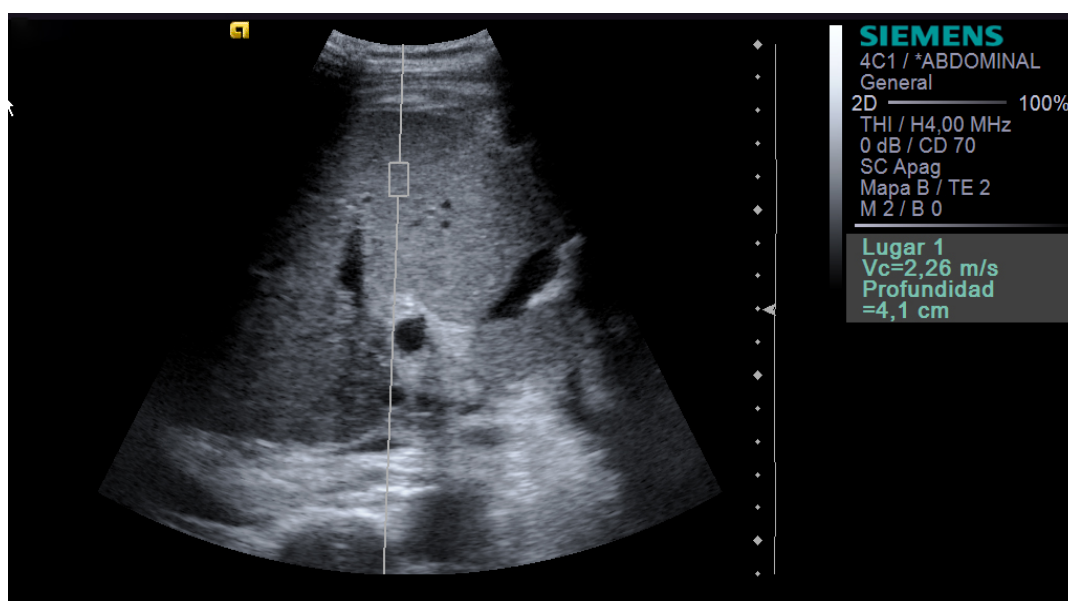


Figura 34. Se muestra imagen de la medición de la VC en el paciente que presentó síndrome de Budd Chiari. Se evidencia VC elevada.

Los valores de VC aumentada, al igual que los datos analíticos, no son específicos de afectación hepática por recidiva viral, pero ofrecen una información adicional con un fundamento distinto al de la analítica; un fundamento físico más que funcional. El análisis de este subgrupo está limitado por tener un número pequeño de pacientes y no disponer de biopsia de todos ellos, pero si se tienen en cuenta lo precoz de las alteraciones, su reversibilidad (tanto de los valores analíticos como de las velocidades en la elastografía) y los datos de las biopsias disponibles descritos en el apartado de resultados se puede deducir que en el momento de las mediciones de la VC lo que se estaba valorando se debe a la inflamación y no a fibrosis.

La justificación del empleo de la elastografía en el manejo clínico de los pacientes trasplantados con recidiva viral es la de disponer de una información adicional cuantitativa que potencialmente puede servir como indicador de la afectación hepática que ayude en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Hasta la aparición de los nuevos antivirales, la mayor parte de los estudios de elastografía en el TH se han centrado en la recidiva de la infección por VHC. Dada la eficacia que están demostrando las nuevas terapias es de suponer que al menos en nuestro medio ésta sea una complicación mucho menos frecuente en el futuro. De hecho, los pacientes con infección por VHC en lista de espera para TH tienen indicación de recibir tratamiento antiviral por un lado para evitar la reinfección del injerto y por otro lado porque en algunos casos se puede producir mejoría de la función hepática que haga salir al paciente de la lista de espera (57,140).

➤ Primoinfección o reactivación de la infección por CMV:

Durante el seguimiento, 15 pacientes presentaron infección por CMV (primoinfección o reactivación). Se ha comparado su VC con los pacientes del grupo que no presentó complicaciones en esta etapa. Se ha evidenciado una asociación significativa entre la VC y la infección por CMV de tal modo que el aumento de 0.1 m/s de VC se asocia con un riesgo un 68% mayor de presentar infección por CMV. Estos resultados están limitados por el escaso número de pacientes.

Se realizó otro análisis con los pacientes con infección por CMV, en este caso comparando la VC de la medición previa al diagnóstico con la primera medición tras el mismo. Para este análisis se incluyó solo a 9 de los 15 pacientes ya que los otros 6 presentaron además de la infección por CMV otras complicaciones durante el seguimiento. Las velocidades previas al diagnóstico fueron 1.36 (p 25; p75: 1.16; 1.86) y las posteriores 1.51 (p25; p75: 1.36; 1.86). El aumento de la velocidad fue estadísticamente significativo.

No se han publicado estudios que analicen la VC y la infección por CMV. Tal y como se ha comentado en el apartado anterior, la VC no permite realizar un diagnóstico preciso, pero puede ser útil para estimar la repercusión de la infección y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Como en el paciente comentado previamente si tras la realización de un tratamiento adecuado la VC no mejora o empeora, puede ayudar como un parámetro más para sospechar la presencia de otras complicaciones.

➤ Otras complicaciones parenquimatosas

El análisis del resto de pacientes con complicaciones parenquimatosas se realizó en conjunto ya que hubo pocos pacientes en cada grupo (3 pacientes con colangiopatía isquémica, 4 con rechazo crónico, 1 paciente con rechazo agudo, 1 paciente con alteración analítica del perfil hepático de origen farmacológico y 1 paciente que volvió a consumir alcohol). Además, solo se estudiaron 4 pacientes ya que el resto presentaba otra complicación al mismo tiempo. Se documentó un valor de la VC elevado durante el seguimiento con una mediana a los 12 meses de 1.64 m/s (p25; p75: 1.56; 2.08).

Se publicó un artículo que estudió los valores de la elastografía medidos con elastografía de transición a los 6 meses del TH en pacientes con patología parenquimatosas diferente a la infección por VHC. Encontraron que el valor de la elastografía puede emplearse con seguridad como predictor presencia o ausencia de daño hepático independientemente de la etiología, ayudando en el manejo diagnóstico y la toma de decisiones en estos pacientes (114). En este trabajo el análisis de este grupo se ha visto limitado por el escaso número de pacientes por lo que no se han podido obtener datos estadísticamente significativos, aun así, los valores obtenidos están elevados y en los análisis que

se han descrito en otros apartados en los que se han tenido en cuenta al total de pacientes con complicaciones hepáticas o parenquimatosas se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la VC y la aparición de complicaciones. Serán necesarios trabajos con un mayor número de pacientes para poder estudiar este aspecto.

En la población pediátrica una de las complicaciones tras el trasplante es la recurrencia de la enfermedad de base, pero además en los pacientes trasplantados por patologías no recurrentes es frecuente la aparición de una hepatitis crónica, de origen autoinmune, que suele evolucionar a fibrosis y por lo tanto puede condicionar la pérdida del injerto a largo plazo (141,142). Se han publicado también artículos que estudian la relación de la elastografía y el grado de fibrosis en trasplante hepático en niños. Tanto la elastografía de transición como la técnica ARFI han mostrado buena relación con el grado de fibrosis (115,116).

8.3. VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO, TIEMPO DE ISQUEMIA Y EDAD DEL DONANTE

Se ha estudiado la relación entre la edad del donante y el tiempo de isquemia fría con la medición de VC realizada al mes y con la medición realizada al año sin haber encontrado correlación. Uno de los trabajos publicados sobre la técnica ARFI en el periodo temprano del TH no encontró relación entre la edad del donante y los valores de VC, pero se trata de un estudio de trasplante de donante vivo (2). Se han publicado estudios en los que se ha encontrado asociación entre una progresión más agresiva de la fibrosis en los pacientes con recidiva por VHC y la edad tanto del donante como del receptor (120,143). Pero no se han publicado trabajos que estudien la asociación entre el tiempo de isquemia y la edad del donante con los valores de la elastografía ni en una etapa temprana y más tardía de forma global en pacientes con TH.

8.4. VELOCIDAD DE CIZALLAMIENTO Y PARÁMETROS ANALÍTICOS

Se ha encontrado, ajustando por complicación asociación estadísticamente significativa entre la VC y la bilirrubina, AST y ALT. Esta asociación puede influir en los valores de la VC de tal forma que por cada unidad que aumenta la bilirrubina (mg/dl) la VC aumenta 0.1 m/s, por cada unidad de ALT (U.I.) la VC aumenta 0.00016 m/s y por cada unidad de AST (U.I.) la VC lo hace en 0.00016 m/s. Dada la magnitud de la relación se considera clínicamente poco relevante en el caso de la bilirrubina y mucho menos en el caso de la ALT y la AST. No se ha encontrado asociación con la GGT.

Un trabajo realizado mediante elastografía tipo ARFI en pacientes con TH ortotópico (1) encontró una asociación significativa entre la VC, AST, ALT y GGT pero no menciona si el análisis se realizó ajustando por complicaciones, algo que sí se ha hecho en este análisis ya que tanto la VC como la bioquímica hepática se elevan en las complicaciones hepáticas.

Existen otros trabajos que han encontrado aumento de la VC en pacientes no trasplantados con colestasis (86) o en pacientes con enfermedad viral activa (87,144) y recomiendan correlacionar el valor de las mediciones con el contexto clínico del paciente.

El objetivo del estudio que se está defendiendo no es demostrar la utilidad de la VC para medir fibrosis como en la mayoría de los trabajos publicados, sino su utilidad en el manejo de los pacientes con TH desde el postoperatorio, cuando aún no existe fibrosis y en su seguimiento para poder ayudar en el diagnóstico de complicaciones o en la monitorización de tratamientos. Los pacientes trasplantados hepáticos son pacientes complejos en los que en su seguimiento se integran de forma rutinaria múltiples pruebas por lo que los valores de la elastografía van a ser tenidos en cuenta en un contexto clínico global por parte de sus médicos.

8.5. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE LOS 12 MESES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La rigidez hepática también se relaciona con cambios hemodinámicos del eje esplenoportal y existen en la literatura distintas publicaciones que describen una

rigidez hepática aumentada en caso de hipertensión portal demostrada mediante cateterismo de las venas suprahepáticas (145,146). Aunque a día de hoy el Gold estándar para el diagnóstico y gradación de la hipertensión portal sigue siendo el cateterismo de las venas suprahepáticas, las guías de la EASLD (89) recomiendan el uso de la elastografía de transición para estratificar el riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa en entornos en los que el cateterismo no esté disponible. La situación hemodinámica en el paciente trasplantado hepático es distinta, en principio no hay hipertensión portal establecida salvo en casos de estenosis portal significativa o en casos de trombosis portal; pero sí hay alteraciones hemodinámicas importantes.

Al igual que está descrito en la literatura que los primeros días del postoperatorio la exploración Doppler está influida por los recientes cambios postquirúrgicos, con curvas de velocidades y morfologías alteradas que hay que conocer ya que se trata de hallazgos normales que pueden llevar al diagnóstico erróneo de complicación (147). Estas alteraciones se han documentado en muchos de los pacientes que se han estudiado, en los que se ha objetivado gran variabilidad en los valores de las velocidades de la vena porta y la arteria hepática que no se asociaron a un mayor número de complicaciones vasculares.

A nivel de la vena porta, el hallazgo más común ha sido encontrar inicialmente velocidades muy elevadas en muchos casos con imagen en Doppler color de flujo turbulento que disminuyó paulatinamente a lo largo del seguimiento presentando un valor promedio estimado a los 12 meses de 45.92 cm/s (IC 95%; 36.01; 55.83), moderadamente elevados. Este hallazgo ha sido descrito en otros trabajos (148).

Tal y como se ha comentado en la parte de la discusión que hace alusión a la primera etapa del TH en los primeros momentos se producen alteraciones hemodinámicas locales que pueden influir en la rigidez hepática. Se ha estudiado la asociación entre la VC y la Vp durante el primer mes y se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa de 2.910 cm/sg en promedio de la Vp por cada 0.1 m/s de VC (IC 95% 1.021; 4.800) $p=0.003$.

En la arteria hepática también se han documentado velocidades elevadas en las primeras etapas, en general de forma leve, que han ido disminuyendo progresivamente. En algunos pacientes se objetivaron curvas de alta resistencia en la ecografía Doppler inicial que se normalizaron pasados cinco días. También

en algunos pacientes en la primera medición se objetivo un IR intrahepático disminuido. Estos hallazgos han sido descrito en otros trabajos donde se ha puesto en relación con la edad del donante o con el tiempo de isquemia sin asociarse a un peor pronóstico (149,150), en cualquier caso precisan un seguimiento inicial más estrecho. En la literatura no se ha descrito relación entre la velocidad en la arteria hepática y los valores de rigidez con las técnicas elastográficas.

En los casos de trombosis arterial o portal o en los que se tuvo dudas diagnósticas se completó el estudio con contraste ecográfico con excelente rendimiento diagnóstico permitiendo visualizar los vasos y por lo tanto descartando trombosis en unos casos o demostrando ausencia de repleción en los casos de trombosis. En este estudio el uso de contraste ha sido fundamental para realizar un diagnóstico temprano y fiable de las complicaciones vasculares. Se trata de una técnica que se está extendiendo en los centros donde se realiza este tipo de exploraciones (14,151).

El porcentaje de complicaciones vasculares que se han presentado en esta serie es similar al de otras publicaciones (21). Tal y como se ha mencionado más arriba, no se ha encontrado relación clínicamente significativa entre los valores de rigidez hepática aumentada y las complicaciones vasculares de esta serie.

9. *LIMITACIONES*

LIMITACIONES

Este estudio tiene una serie de limitaciones que se relacionan con diversos factores.

Uno de ellos tiene que ver con la muestra de pacientes. El tamaño de la muestra ha sido de 60 pacientes, al dividirla según los diferentes grupos de complicaciones se trata de una muestra pequeña para poder obtener resultados que permitan realizar predicciones por subgrupos. Además, el análisis de las complicaciones de forma individual se ha visto limitado ya que varios pacientes presentaron más de una complicación a la vez, o de forma consecutiva lo que ha podido interferir en los valores de la VC.

Al tratarse de un estudio prospectivo de años de duración, durante el mismo se han introducido cambios de manejo que pueden haber influido en la evolución clínica de la muestra. Así, el cambio en el tratamiento y de manejo de los pacientes con infección por VHC con los nuevos tratamientos antivirales de acción directa que se ha producido durante la realización de este estudio ha limitado el análisis tanto de la evolución la VC de los pacientes con reinfección como de los pacientes que fueron tratados con antivirales durante el seguimiento.

Otras limitaciones se relacionan con la propia técnica de elastografía cuantitativa en sí. La técnica se realiza con gran facilidad y rapidez y es reproducible en exploradores experimentados (99,100). En este estudio no se analizó la reproducibilidad, aunque presumiblemente las mediciones son fiables ya que todas las exploraciones se realizaron únicamente por parte de dos personas con amplia experiencia en la técnica. Por otra parte, ya se ha comentado que el aumento de la VC no es específico de congestión, inflamación, fibrosis, colestasis ni de alteraciones vasculares; y tal vez existan otros factores que no se hayan tenido en cuenta y que puedan influir en el valor de la VC, por ejemplo, cambios hemodinámicos en relación con tratamientos farmacológicos o con alimentación enteral/ estado de ingesta.

Por último, hay que mencionar la dificultad de comparar los hallazgos anatomopatológicos con los valores elastográficos, ya que se está comparando una variable cuantitativa continua (la velocidad de cizallamiento) con una

descripción cualitativa subjetiva por parte del anatomopatólogo (grado de fibrosis y de actividad inflamatoria). Esto, sin embargo, es algo común a todas las técnicas elastográficas cuando se compara con los resultados de la biopsia hepática, incluyendo la elastografía de transición (Fibroscan), considerada en las guías de la EASLD como la prueba elastográfica de referencia. A pesar de ello, también habría sido deseable tener información histológica en un mayor número de casos con fines comparativos. Se realizó biopsia hepática a un escaso número de pacientes para evitar realizar una técnica invasiva con riesgo de complicaciones y molesta para el paciente; precisamente realizar exploraciones ecográficas que aporten gran cantidad de información permite seleccionar mejor a los pacientes para decidir en cuáles se realiza biopsia. Las biopsias además se han realizado en situaciones clínicas muy diferentes lo que no ha permitido estudiar la relación de los resultados histológicos con la VC.

10. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La elastografía cuantitativa tipo ARFI es una técnica ultrasonográfica que estima la rigidez del parénquima hepático mediante la medición de la velocidad de la onda de tal forma que a mayor rigidez mayor velocidad. En este trabajo se ha evidenciado que la rigidez hepática está elevada en las primeras fases del trasplante, mostrando una rápida disminución de los valores de la velocidad de cizallamiento durante el primer mes y estabilizándose a partir del tercero.
2. En los pacientes que no presentan complicaciones, la rigidez hepática medida mediante la velocidad de cizallamiento, sigue disminuyendo hasta el tercer mes y se estabiliza durante el resto del seguimiento, mientras que en aquellos que presentan complicaciones de cualquier tipo, la rigidez aumenta a partir del primer mes, estabilizándose en el tercero sin mostrar cambios significativos en las determinaciones posteriores.
3. No se ha demostrado asociación entre las complicaciones postquirúrgicas en el postoperatorio inmediato (hepáticas y extrahepáticas) y la velocidad de cizallamiento.
4. A partir del primer mes, el tener una complicación hepática, se asocia a un aumento de la velocidad de cizallamiento de 0.258 m/s ($p < 0.001$) en promedio.
5. A partir del primer mes, por cada aumento de 0.1 m/s de la velocidad de cizallamiento el riesgo de presentar complicaciones parenquimatosas hepáticas aumenta un 36% ($p = 0.003$).
6. El valor de corte de la velocidad de cizallamiento para detectar complicaciones en esta muestra a los 12 meses fue de 1.51 m/s, con una sensibilidad del 80.7% y una especificidad del 75.0%.
7. Los valores de la velocidad de cizallamiento y sus modificaciones no permiten diferenciar los diferentes tipos de complicaciones.

8. Los pacientes con recidiva de la infección por VHC que recibieron tratamiento antiviral mostraron tras finalizarlo un porcentaje promedio de disminución de la velocidad de cizallamiento del 19% ($p=0.0014$).
9. La elastografía tipo ARFI puede ser útil en el seguimiento de los pacientes trasplantados hepáticos, como un parámetro adicional en la toma de decisiones, como indicar la realización de otras pruebas diagnósticas, que en algunos casos son invasivas (biopsia hepática) y/o para monitorizar la respuesta a determinados tratamientos.
10. La elastografía tipo ARFI es una técnica rápida y reproducible, inocua y accesible ya que está implementada en el mismo ecógrafo con el que se explora a los pacientes. Dados los resultados de este trabajo y teniendo en cuenta que en el trasplante hepático la ecografía es la técnica de imagen de elección tanto en el seguimiento como ante la aparición de complicaciones, es razonable realizar estudio de elastografía de forma rutinaria, si se dispone de esta técnica, a la vez que la exploración ecográfica basal y Doppler.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wildner D, Strobel D, Konturek PC, Görtz RS, Croner RS, Neurath MF, et al. Impact of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in Clinical Practice of Patients after Orthotopic Liver Transplantation. *Med Sci Monit.* 2014;20:2027-35.
2. Ijichi H, Shirabe K, Matsumoto Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Kayashima H, et al. Evaluation of graft stiffness using acoustic radiation force impulse imaging after living donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(11):1256-62.
3. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol.* 2011;2011:121862.
4. Tanwar S, Khan SA, Grover VPB, Gwilt C, Smith B, Brown A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(44):5511-6.
5. Lee WM, Seremba E. Etiologies of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(2):198-201.
6. Sociedad Española de Trasplante Hepático y Organización Nacional de trasplantes. Registro Español de Trasplante hepático. Memoria de Resultados 2015.
7. Itri JN, Heller MT, Tublin ME. Hepatic transplantation: postoperative complications. *Abdom Imaging.* 2013;38(6):1300-33.
8. García-Criado A, Gilabert R, Bargalló X, Brú C. Radiology in liver transplantation. *Semin Ultrasound CT MR.* 2002;23(1):114-29.
9. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(2):227-42.
10. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(3):649-59.
11. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1249-53.
12. Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg.* 2005;242(5):732-8.
13. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford).* 2014;16(9):852-8.

14. Girometti R. Post-operative imaging in liver transplantation: State-of-the-art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6180.
15. Caiado AH, Blasbalg R, Marcelino AS, da Cunha Pinho M, Chammas MC, da Costa Leite C, et al. Complications of liver transplantation: multimodality imaging approach. *Radiography.* 2007;27(5):1401-17.
16. Crossin JD, Muradali D, Wilson SR. US of liver transplants: normal and abnormal. *Radiographics.* 2003;23(5):1093-114.
17. Rennert J, Dornia C, Georgieva M, Roehrl S, Fellner C, Schleder S, et al. Identification of early complications following liver transplantation using contrast enhanced ultrasound (CEUS). First results. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(4):407-12.
18. Fontanilla T, Noblejas A, Cortes C, Minaya J, Mendez S, Van den Brule E, et al. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions related to arterial thrombosis in adult liver transplantation: CEUS Liver Lesions in Hepatic Artery Thrombosis. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(8):493-500.
19. Hejazi Kenari SK, Zimmerman A, Eslami M, F Saidi R. Current state of art management for vascular complications after liver transplantation. *Middle East J Dig Dis.* 2014;6(3):121-30.
20. Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M, et al. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int.* 1997;10(2):109-12.
21. García-Criado A, Gilabert R, Berzigotti A, Brú C. Doppler ultrasound findings in the hepatic artery shortly after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):128-35.
22. Piardi T, Lhuire M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol.* 2016;8(1):36-57.
23. Puliti Reigada CH, de Ataide EC, de Almeida Prado Mattosinho T, Boin IFSF. Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: Five-Year Experience at the State University of Campinas. *Transplant Proc.* 2017;49(4):867-70.
24. Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Inchingolo R, Bianco G, Silvestrini N, et al. Diagnosis and Management of Hepatic Artery Complications After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(7):2150-5.
25. Sidhu PS, Ellis SM, Karani JB Ryan SM. Hepatic artery stenosis following liver transplantation: significance of the tardus parvus waveform and the role of microbubble contrast media in the detection of a focal stenosis. *Cin Radiol.* 2002;57:789-799.

26. Jeng K-S, Huang C-C, Lin C-K, Lin C-C, Liang C-C, Chung C-S, et al. Early Detection of a Hepatic Artery Pseudoaneurysm After Liver Transplantation Is the Determinant of Survival. *Transplant Proc.* 2016;48(4):1149-55.
27. Pinto S, Reddy SN, Horrow MM, Ortiz J. Splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation: A review. *Int J Surg.* 2014;12(11):1228-34.
28. Sanyal R, Shah SN. Role of imaging in the management of splenic artery steal syndrome. *J Ultrasound Med.* 2009;28(4):471-7.
29. Sureka B, Bansal K, Rajesh S, Mukund A, Pamecha V, Arora A. Imaging panorama in postoperative complications after liver transplantation. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016;4(2):96-106.
30. Chong WK, Beland JC, Weeks SM. Sonographic evaluation of venous obstruction in liver transplants. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):W515-521.
31. Parrilla P, Sánchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C, et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. *Transplantation.* 1999;67(9):1214-7.
32. Gunawansa N, McCall JL, Holden A, Plank L, Munn SR. Biliary complications following orthotopic liver transplantation: a 10-year audit. *HPB (Oxford)* 2011;13(6):391-9.
33. Balderramo D, Navasa M, Cardenas A. Current management of biliary complications after liver transplantation: emphasis on endoscopic therapy. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(2):107-15.
34. Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(3):209-16.
35. Righi D, Franchello A, Ricchiuti A, Breatta AD, Versace K, Calvo A, et al. Safety and efficacy of the percutaneous treatment of bile leaks in hepaticojejunostomy or split-liver transplantation without dilatation of the biliary tree. *Liver Transpl.* 2008;14(5):611-5.
36. Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int.* 2003;23(3):156-62.
37. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant.* 2013;13(2):253-65.
38. Lee SH, Ryu JK, Woo SM, Park JK, Yoo JW, Kim Y-T, et al. Optimal interventional treatment and long-term outcomes for biliary stricture after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2008;22(4):484-93.
39. Williams ED, Draganov PV. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(30):3725-33.

40. Koksal AS, Eminler AT, Parlak E, Gurakar A. Management of biliary anastomotic strictures after liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 DOI: 10.1016/j.trre.2017.03.002 (pendiente de impresión)
41. Thethy S, Thomson BN, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18(6):647-53.
42. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy*. 2005;37(9):857-63.
43. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006;(243):89-101.
44. Boraschi P, Donati F. Postoperative biliary adverse events following orthotopic liver transplantation: assessment with magnetic resonance cholangiography. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11080-94.
45. Deschênes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation*. 1998;66(3):302-10.
46. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol*. 2006;5(2):77-85.
47. Long B, Koyfman A. The emergency medicine approach to transplant complications. *Am J Emerg Med*. 2016;34(11):2200-8.
48. Lovell MO, Speeg KV, Halff GA, Molina DK, Sharkey FE. Acute hepatic allograft rejection: a comparison of patients with and without centrilobular alterations during first rejection episode. *Liver Transpl*. 2004;10(3):369-73.
49. Batts KP. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transplant Surg*. 1999;5(4 Suppl 1):S21-29.
50. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation*. 1998;66(4):493-9.
51. Pedersen M, Seetharam A. Infections after orthotopic liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(4):347-60.
52. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(4):485-500.
53. Faisal N, Renner EL. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(29):2896-905.

54. Faisal N, Bilodeau M, Aljudaibi B, Hirsch G, Yoshida EM, Hussaini T, et al. Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy Is Highly Effective In Recurrent Hepatitis C in Liver Transplant Recipients: Canadian Multicenter «Real-Life» Experience. *Transplantation*. 2016;100(5):1059-65.
55. Bellido-Muñoz F, Giráldez-Gallego A, Roca-Oporto C, García-Cayuela T, Pascasio-Acevedo JM, Sousa-Martín JM. Monitoring the Natural Evolution and Response to Treatment of Post Liver Transplant Recurrent Hepatitis C Using Transient Elastography: Preliminary Results. *Transplant Proc*. 2012;44(7):2082-6.
56. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):852-8.
57. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199-236.
58. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2005;(11 Suppl 2):S45-46.
59. Hsiao C-Y, Lee P-H, Ho C-M, Wu Y-M, Ho M-C, Hu R-H. Post-transplant malignancy in liver transplantation: a single center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(28):e310.
60. Palmeri ML, Nightingale KR. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. *Interface Focus*. 2011;1(4):553-64.
61. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammass MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-29.
62. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall Med*. 2013;34(02):169-84.
63. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(1):22-32.
64. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):515-34.
65. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.

66. Bavu É, Gennisson J-L, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive In Vivo Liver Fibrosis Evaluation Using Supersonic Shear Imaging: A Clinical Study on 113 Hepatitis C Virus Patients. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(9):1361-73.
67. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 2017 DOI:10.1055/s-0043-103952 (pendiente de impresión).
68. Palmeri ML, Nightingale KR. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. *Interface Focus.* 2011;1 (4):553-64.
69. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja OH, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound.* 2013;34(03):238-53.
70. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1148-60.
71. Stoian D, Timar B, Derban M, Pantea S, Varcus F, Craina M, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): the impact of Quantitative Strain Elastography for better stratification of cancer risks. *Med Ultrason.* 2015;17(3):327-32.
72. Dong F-J, Li M, Jiao Y, Xu JF, Xiong Y, Zhang L, et al. Acoustic Radiation Force Impulse imaging for detecting thyroid nodules: a systematic review and pooled meta-analysis. *Med Ultrason.* 2015;17(2):192.
73. Zhang Y-F, Xu H-X, Xu J-M, Liu C, Guo L-H, Liu L-N, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in the Diagnosis of Thyroid Nodules: Useful or Not Useful? *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(10):2581-93.
74. Barr RG, Cosgrove D, Brock M, Cantisani V, Correas JM, Postema AW, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(1):27-48.
75. Winn N, Lalam R, Cassar-Pullicino V. Sonoelastography in the musculoskeletal system: Current role and future directions. *World J Radiol.* 2016;8(11):868-79.
76. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55(2):245-64.
77. Zhuang H. [Updates of EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol.* 2012;20(6):427-9.

78. Zykus R, Jonaitis L, Petrenkienė V, Pranculis A, Kupčinskas L. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:183.
79. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology.* 2013;144(1):92-101.e2.
80. Chen S-H, Peng C-Y, Chiang I-P, Lai H-C, Lee C-J, Su W-P, et al. Comparison of collagen proportionate areas in liver fibrosis quantification between chronic hepatitis B and C. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(35):e4736.
81. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93.
82. Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3396-402.
83. Jaffer OS, Lung PFC, Bosanac D, Shah A, Sidhu PS. Is ultrasound elastography of the liver ready to replace biopsy? A critical review of the current techniques. *Ultrasound.* 2012;20(1):24-32.
84. Alegre F, Herrero JI, Iñarrairaegui M, Gavira JJ, Pujol C, Montero A, et al. Increased liver stiffness values in patients with heart failure. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2013;76(2):246-50.
85. Hopper I, Kemp W, Porapakham P, Sata Y, Condon E, Skiba M, et al. Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):621-7.
86. Pfeifer L, Strobel D, Neurath MF, Wildner D. Liver stiffness assessed by acoustic radiation force impulse (ARFI) technology is considerably increased in patients with cholestasis. *Ultraschall Med.* 2014;35(4):364-7.
87. Kuroda H, Kakisaka K, Oikawa T, Onodera M, Miyamoto Y, Sawara K, et al. Liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography reflects the severity of liver damage and prognosis in patients with acute liver failure. *Hepatol Res.* 2015;45(5):571-7.
88. Fontanilla T, Hernando CG, Claros JCV, Bautista G, Minaya J, Vega M del C, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography and Contrast-Enhanced Sonography of Sinusoidal Obstructive Syndrome (Veno-occlusive Disease) Preliminary Results. *J Ultrasound Med.* 2011;30(11):1593-8.
89. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-64.

90. Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño M-C, et al. Liver Stiffness 1 Year After Transplantation Predicts Clinical Outcomes in Patients With Recurrent Hepatitis C: Fibroscan and Outcomes in Post-LT Hepatitis C. *Am J Transplant.* 2014;14(2):375-83.
91. Ogawa E, Furusyo N, Shimizu M, Ihara T, Hayashi T, Harada Y, et al. Non-invasive fibrosis assessment predicts sustained virological response to telaprevir with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Antivir Ther.* 2015;20(2):185-92.
92. Kim BK, Fung J, Yuen M-F, Kim SU. Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography in chronic liver disease from longitudinal perspectives. *World J Gastroenterol.* 2013;19(12):1890-900.
93. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(9):1074–1084.
94. Woo H, Lee JY, Yoon JH, Kim W, Cho B, Choi BI. Comparison of the Reliability of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging and Supersonic Shear Imaging in Measurement of Liver Stiffness. *Radiology.* 2015;277(3):881-6.
95. Guzmán-Aroca F, Reus M, Berná-Serna JD, Serrano L, Serrano C, Gilabert A, et al. Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers. *J Ultrasound Med.* 2011;30(7):975-9.
96. D’Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):132-6.
97. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):e212-219.
98. Crespo G, Castro-Narro G, García-Juárez I, Benítez C, Ruiz P, Sastre L, et al. Usefulness of liver stiffness measurement during acute cellular rejection in liver transplantation. *Liver Transplant.* 2016;22(3):298-304.
99. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason.* 2017;19(1):23-31.
100. Guzmán-Aroca F, Frutos-Bernal MD, Bas A, Luján-Mompeán JA, Reus M, Berná-Serna J de D, et al. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur Radiol.* 2012;22(11):2525-32.

101. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817-27.
102. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, et al. Noninvasive Evaluation of Hepatic Fibrosis using Acoustic Radiation Force-Based Shear Stiffness in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol*. 2011;55(3):666-72.
103. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(7):e0127782.
104. Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, et al. Evaluation of Liver and Spleen Stiffness with Acoustic Radiation Force Impulse Quantification Elastography for Diagnosing Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultraschall Med*. 2015;36(6):603-10.
105. Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, et al. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall Med*. 2014;35(6):528-33.
106. Zhang D-K, Chen M, Liu Y, Wang R-F, Liu L-P, Li M. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: A preliminary study. *Clin Radiol*. 2014;69(8):836-40.
107. Shan Q-Y, Liu B-X, Tian W-S, Wang W, Zhou L-Y, Wang Y, et al. Elastography of shear wave speed imaging for the evaluation of liver fibrosis: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2016;46(12):1203-13.
108. Yada N, Kudo M, Morikawa H, Fujimoto K, Kato M, Kawada N. Assessment of liver fibrosis with real-time tissue elastography in chronic viral hepatitis. *Oncology*. 2013;84 Suppl 1:13-20.
109. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85.
110. Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, Kim WR, Charlton MR. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012;18(3):323-31.
111. Cholongitas E, Tsochatzis E, Goulis J, Burroughs AK. Noninvasive tests for evaluation of fibrosis in HCV recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2010;23(9):861-70.

112. Bignulin S, Falletti E, Cmet S, Cappello D, Cussigh A, Lenisa I, et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse and fibrotest in liver fibrosis assessment after liver transplant. *Ann Hepatol.* 2016;15(2):200-6.
113. Yoon JH, Lee JY, Woo HS, Yu MH, Lee ES, Joo I, et al. Shear wave elastography in the evaluation of rejection or recurrent hepatitis after liver transplantation. *Eur Radiol.* 2013;23(6):1729-37.
114. Rigamonti C, Fraquelli M, Bastiampillai AJ, Caccamo L, Reggiani P, Rossi G, et al. Transient elastography identifies liver recipients with nonviral graft disease after transplantation: A guide for liver biopsy. *Liver Transpl.* 2012;18(5):566-76.
115. Goldschmidt I, Stieghorst H, Munteanu M, Poynard T, Schlue J, Streckenbach C, et al. The use of transient elastography and non-invasive serum markers of fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013;17(6):525-34.
116. Tomita H, Hoshino K, Fuchimoto Y, Ebinuma H, Ohkuma K, Tanami Y, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing graft fibrosis after pediatric living donor liver transplantation: A pilot study. *Liver Transpl.* 2013;19(11):1202-13.
117. Alfageme Zubillaga M, Fontanilla Echeveste T, Pérez González I, Royuela Vicente A, Duca AM, Ruiz Peralbo RM, et al. ARFI elastography: changes after direct-acting antiviral treatment in transplanted livers with relapse of hepatitis C virus infection. *Radiologia.* 2017;59(2):139-46.
118. Scott MJ, Miller TE. Pathophysiology of major surgery and the role of enhanced recovery pathways and the anesthesiologist to improve outcomes. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(1):79-91.
119. Dobson GP. Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery. *Front Surg.* 2015;2:43.
120. Carrión JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, García-Valdecasas J-C, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology.* 2010;51(1):23-34.
121. Rinaldi L, Valente G, Piai G. Serial Liver Stiffness Measurements and Monitoring of Liver-Transplanted Patients in a Real-Life Clinical Practice. *Hepat Mon.* 2016;16(12):e41162.
122. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2(2):165-73.
123. Boraschi P, Della Pina MC, Donati F. Graft complications following orthotopic liver transplantation: Role of non-invasive cross-sectional imaging techniques. *Eur J Radiol.* 2016;85(7):1271-83.

124. Christiansen KM, Mössner BK, Hansen JF, Jarnbjer EF, Pedersen C, Christensen PB. Liver stiffness measurement among patients with chronic hepatitis B and C: results from a 5-year prospective study. *PLoS One*. 2014;9(11):e111912.
125. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg*. 2016;264(1):73-80.
126. Brisson H, Arbelot C, Monsel A, Parisot C, Girard M, Savier E, et al. Impact of graft preservation solutions for liver transplantation on early cytokine release and postoperative organ dysfunctions. A pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017 DIO: 10.1016/j.clinre.2016.12.011 (pendiente de impresión)
127. Teegen EM, Denecke T, Eisele R, Lojewski C, Neuhaus P, Chopra SS. Clinical application of modern ultrasound techniques after liver transplantation. *Acta Radiol*. 2016;57(10):1161-70.
128. Inoue Y, Sugawara Y, Tamura S, Ohtsu H, Taguri M, Makuuchi M, et al. Validity and feasibility of transient elastography for the transplanted liver in the peritransplantation period. *Transplantation*. 2009;88(1):103-9.
129. Tang Y, Zhao J, Yu H, Wu H, Niu N. Acoustic Radiation Force Impulse and Doppler Ultrasonography: Comprehensive Evaluation of Acute Rejection After Liver Transplantation. *J Ultrasound Med* 2017; 36(6):1137-1145.
130. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*. 2008;48(5):1718-23.
131. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(3):680-7.
132. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2006;12(12):1791-8.
133. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*. 2008;57(6):821-7.
134. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tamé MR, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis*. 2009;41(3):217-25.
135. Viganò M, Massironi S, Lampertico P, Iavarone M, Paggi S, Pozzi R, et al. Transient elastography assessment of the liver stiffness dynamics during acute hepatitis B: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(2):180-4.

136. Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2013;45(9):762-8.
137. Forestier N, Gaus A, Herrmann E, Sarrazin C, Bojunga J, Poynard T, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(4):367-73.
138. Stasi C, Arena U, Zignego AL, Corti G, Monti M, Triboli E, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2013;45(10):840-3.
139. Mukund A, Pargewar SS, Desai SN, Rajesh S, Sarin SK. Changes in Liver Congestion in Patients with Budd-Chiari Syndrome following Endovascular Interventions: Assessment with Transient Elastography. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(5):683-7.
140. Guías Clínicas de la Asociación Española para el Estudio del Hígado y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica de manejo de la Hepatitis C. 2016.
141. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hübscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology.* 2006;43(5):1109-17.
142. Scheenstra R, Peeters PMGJ, Verkade HJ, Gouw ASH. Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology* 2009;49(3):880-6.
143. Berge E, Otón E, Reina Z, Díaz L, Márquez A, Cejas L, et al. Predictors of Poor Prognosis in Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(9):2997-9.
144. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(40):6154-62.
145. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology.* 2007;45(5):1290-7.
146. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1102-10.
147. Sanyal R, Lall CG, Lamba R, Verma S, Shah SN, Tirkes T, et al. Orthotopic liver transplantation: reversible Doppler US findings in the immediate postoperative period. *Radiographics.* 2012;32(1):199-211.

148. Stell D, Downey D, Marotta P, Solano E, Khakhar A, Quan D, et al. Prospective evaluation of the role of quantitative Doppler ultrasound surveillance in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2004;10(9):1183-8.
149. García-Criado A, Gilabert R, Salmerón JM, Nicolau C, Vilana R, Bianchi L, et al. Significance of and contributing factors for a high resistive index on Doppler sonography of the hepatic artery immediately after surgery: prognostic implications for liver transplant recipients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(3):831-8.
150. Bhargava P, Vaidya S, Dick AAS, Dighe M. Imaging of orthotopic liver transplantation: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:WS15-WS25
151. García-Criado A, Gilabert R, Bianchi L, Vilana R, Burrell M, Barrufet M, et al. Impact of contrast-enhanced ultrasound in the study of hepatic artery hypoperfusion shortly after liver transplantation: contribution to the diagnosis of artery steal syndrome. *Eur Radiol*. 2015;25(1):196-202.

12. ANEXOS

**12.1. ANEXO I: ARTÍCULO PUBLICADO: ELASTOGRAFÍA TIPO ARFI:
MODIFICACIÓN TRAS TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN EL TRASPLANTE
HEPÁTICO CON RECIDIVA POR VHC.**

ORIGINAL

Elastografía tipo ARFI: modificación tras tratamiento antiviral en el trasplante hepático con recidiva por VHC



M. Alfageme Zubillaga^{a,*}, T. Fontanilla Echeveste^a, I. Pérez González^a,
A. Royuela Vicente^b, A.M. Duca^a, R.M. Ruiz Peralbo^a y C. González Hernando^a

^a Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro, Madrid, España

Recibido el 6 de julio de 2016; aceptado el 30 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 15 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

Acoustic Radiation
Force Impulse (ARFI);
Elastografía;
Trasplante hepático;
Antivirales;
Virus de la hepatitis C

Resumen

Objetivo: Evaluar la modificación de los valores en la elastografía hepática tipo ARFI tras el tratamiento antiviral en pacientes con trasplante hepático e infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con recidiva durante el postrasplante.

Material y métodos: Se han estudiado 15 pacientes receptores de trasplante hepático con infección por el VHC y recidiva sobre el injerto durante el primer año tras el trasplante que fueron tratados con antivirales de acción directa. A todos ellos se les realizó ecografía basal, Doppler y elastografía hepática tipo ARFI en los 3 meses anteriores al inicio del tratamiento y durante los 3 meses posteriores a su finalización. En la misma semana de la elastografía se realizó analítica con perfil hepático y determinación de la carga viral (ARN-VHC) en sangre periférica mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa. Se ha estudiado el cambio en las velocidades de cizallamiento de la elastografía antes y después del tratamiento. El análisis estadístico se ha efectuado mediante el test de Wilcoxon para datos apareados.

Resultados: Todos los pacientes alcanzaron una respuesta viral mantenida a los 3 meses de finalizar el tratamiento. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las velocidades de la elastografía, con disminución de estas tras finalizar el tratamiento (la mediana de los valores de la onda de cizallamiento previos al tratamiento fue de 1,97 m/s, y tras finalizarlo fue de 1,58 m/s; $p=0,001$).

Conclusión: La velocidad de la onda de cizallamiento disminuye de manera significativa tras el tratamiento antiviral en los pacientes receptores de trasplante hepático con recidiva de la infección por VHC.

© 2017 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.alfageme@gmail.com (M. Alfageme Zubillaga).

KEYWORDS

Acoustic radiation force impulse (ARFI);
Elastography;
Liver transplant;
Antivirals;
Hepatitis C virus

ARFI elastography: changes after direct-acting antiviral treatment in transplanted livers with relapse of hepatitis c virus infection

Abstract

Objective: To evaluate the changes in the values obtained in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography of the liver after antiviral treatment in patients with liver transplants and hepatitis C virus (HVC) infection recurring after transplantation.

Material and methods: We studied 15 patients infected with HVC who had received liver transplants where an HVC infection recurring in the graft within one year after the transplant was treated with direct-acting antivirals. All patients underwent ultrasonography including Doppler and ARFI elastography in the three months before starting treatment with direct-acting antivirals (baseline study) and again in the three months after finishing the treatment. In the same week when the elastography study was done, liver function tests were done and the viral load (HCV RNA) was determined in peripheral blood with the polymerase chain reaction method. We used the Wilcoxon test for paired samples to compare the changes in the shear wave velocities before and after treatment.

Results: All patients achieved a virologic response that was sustained at 3 months after the end of treatment. On elastography, median shear wave velocities decreased after treatment (1.97 m/s before treatment vs. 1.58 m/s after treatment; $p=0.001$).

Conclusion: The shear wave velocity decreased significantly after antiviral treatment in patients who had relapsed HVC infection after liver transplantation.

© 2017 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para la enfermedad crónica avanzada por el virus de la hepatitis C (VHC) con insuficiencia hepatocelular grave y para casos seleccionados de pacientes con hepatocarcinoma no subsidiarios de resección quirúrgica¹; muchos de estos últimos son pacientes con VHC. Tras el trasplante hepático, la recidiva de la infección por VHC es la norma en los pacientes víremicos en el momento del trasplante², lo que condiciona una disminución significativa en la supervivencia si son comparados con los receptores de trasplante hepático VHC negativo. De hecho, la recidiva por VHC sobre el injerto es la principal causa de pérdida de este en los pacientes a quienes se realiza un trasplante hepático por cirrosis debida al VHC³.

El diagnóstico definitivo de la recidiva de la hepatitis sobre el injerto se realiza mediante criterios histológicos, y su gravedad es variable.

Desde el punto de vista histológico existen dos patrones diferentes de recidiva del VHC sobre el injerto:

- Patrón de hepatitis crónica C, similar al observado en pacientes sin trasplante, pero con una progresión más acelerada de la fibrosis y con desarrollo de cirrosis mucho antes (a los 9-12 años), respecto a los pacientes inmunocompetentes (a los 20-50 años)⁴.
- Patrón de hepatitis colestásica fibrosante, poco frecuente (<10%), pero muy grave. Se caracteriza por ictericia intensa, colestasis bioquímica, valores muy altos de viremia y hallazgos histológicos específicos⁵.

Con independencia del tipo de recidiva, aproximadamente el 20-54% de los pacientes desarrollan cirrosis sobre el injerto a los 5 años postrasplante^{6,7}. La evolución natural de la cirrosis es más agresiva que en los pacientes inmunocompetentes, con un primer episodio de descompensación tras una media de 8 meses desde el diagnóstico⁶.

Los eventos más importantes que influyen en la gravedad de la recidiva del VHC tienen lugar durante el primer año tras el trasplante, por lo que es fundamental identificar a los pacientes con fibrosis, inflamación significativa o hipertensión portal, ya que son estos los que presentan mayor probabilidad de descompensación o de pérdida del injerto⁸.

En la actualidad han surgido nuevos tratamientos antivirales de acción directa sobre la replicación viral de segunda generación, que incluyen inhibidores de la polimerasa NS5B (sofosbuvir)⁹, inhibidores de la proteasa de segunda generación (simeprevir)¹⁰ e inhibidores de la NS5A (daclatasvir y ledipasvir), que han modificado el panorama del tratamiento de los pacientes con VHC, incluso de aquellos con hepatitis colestásica fibrosante¹¹, ya que se trata de fármacos más efectivos y mejor tolerados^{2,12}, que logran una respuesta viral mantenida en el 90% de los casos¹³.

En los pacientes con trasplante hepático, la exploración ecográfica, tanto Doppler como basal, es fundamental porque se trata de la técnica de imagen de elección para realizar su seguimiento¹⁴.

En el caso de los pacientes con recidiva del VHC postrasplante, cuando se produce una elevación de las transaminasas hay que descartar diferentes complicaciones, como otras infecciones virales (en especial por citomegalovirus), presencia de rechazo y patología vascular o biliar. El estudio ecográfico basal y Doppler permite valorar las estructuras vasculares y biliares, y descartar sus

complicaciones¹⁵. En la ecografía basal hepática se realiza el estudio morfológico, habitualmente mediante abordaje intercostal por la mala ventana acústica en relación con los cambios posquirúrgicos. Se valoran ambos lóbulos hepáticos, la vía biliar intrahepática y extrahepática, la presencia o no de colecciones posquirúrgicas y si hay hematoma en el lecho quirúrgico. En el estudio Doppler se demuestra la permeabilidad o no de la vena porta extrahepática e intrahepática (ramas derecha e izquierda), de las venas suprahepáticas, de la vena cava inferior y de la arteria hepática, tanto hiliar como intrahepática. Se realiza, además, un estudio Doppler pulsado para analizar la onda espectral, la velocidad y la dirección del flujo, y en el caso de la arteria, el índice de resistencia. También se explora la vena esplénica (permeabilidad y dirección de flujo). La exploración se completa con un estudio abdominal morfológico del páncreas, el bazo y ambos riñones, y se valora la presencia o no de líquido libre intraabdominal.

La elastografía hepática tipo ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) es una técnica ultrasonográfica que estima la rigidez del parénquima hepático mediante la medición de la velocidad de la onda de cizallamiento inducida tras la aplicación de un impulso acústico¹⁶. El transductor genera un tren de pulsos cortos de alta energía y baja frecuencia de repetición mediante fuerzas de transmisión acústica, que produce un desplazamiento longitudinal y genera ondas de cizallamiento (*shear wave*) que se propagan en el tejido de forma transversa, perpendicular al eje acústico. La velocidad de propagación de la onda de cizallamiento se expresa en metros por segundo (m/s)¹⁷. A mayor velocidad, mayor rigidez del tejido estudiado. La rigidez se relaciona con la fibrosis hepática, pero también aumenta en caso de congestión, colestasis o inflamación. Es una técnica validada para estimar el grado de fibrosis en pacientes con infección crónica por el VHC¹⁸, y se está demostrando su utilidad para medir el grado de fibrosis en pacientes con recidiva de la infección por VHC postrasplante¹⁹.

En la actualidad no se han publicado estudios que evalúen el cambio de las velocidades de la onda de cizallamiento en pacientes con trasplante hepático con recidiva por VHC que hayan recibido tratamiento con antivirales de acción directa. Nuestro objetivo es evaluar la modificación de los valores de la elastografía hepática tipo ARFI tras el tratamiento antiviral en pacientes con trasplante hepático e infección por el VHC con recidiva en el postrasplante.

Material y métodos

Pacientes

Este es un estudio prospectivo longitudinal que se realizó desde septiembre de 2012 hasta febrero de 2016. El comité ético del hospital consideró que los planteamientos eran correctos y dio su aprobación para realizarlo.

Se ha estudiado una cohorte de 60 pacientes (45 varones y 15 mujeres) con edades comprendidas entre los 20 y los 67 años, durante el primer año tras ser sometidos a un trasplante ortotópico de cadáver.

De los 60 pacientes receptores de trasplante incluidos se han seleccionado los 15 con recidiva del VHC sobre el injerto (en ocho la indicación del trasplante fue la presencia de

hepatocarcinoma y en siete fue hepatopatía evolucionada por VHC con insuficiencia hepatocelular grave) y que iniciaron tratamiento con antivirales de acción directa tras la recidiva.

Todos los pacientes fueron informados y firmaron el documento de consentimiento informado.

La recidiva de la infección por VHC postrasplante se definió mediante detección de viremia (ARN-VHC) en sangre periférica mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa. La recidiva de la enfermedad por VHC sobre el injerto se definió mediante criterios bioquímicos (elevación de las transaminasas, de la bilirrubina y de las enzimas de colestasis no atribuibles a otras causas) e histológicos en 11 de los 15 pacientes. Todos los pacientes fueron diagnosticados de recidiva por VHC durante el primer año después del trasplante y todos tenían recidiva por VHC en el momento en que se inició este estudio.

No se realizó biopsia en todos los pacientes, ya que al tratarse de una técnica no exenta de complicaciones, la tendencia en nuestro centro es intentar realizarla solo en casos imprescindibles. Aparte de las alteraciones analíticas descritas, se realizó una ecografía en la que se descartaban complicaciones vasculares, biliares y colecciones. Se descartaron también otras posibles infecciones y se comprobó que las concentraciones de inmunosupresores eran adecuadas. Se realizó un seguimiento estrecho tras el inicio del tratamiento antiviral y se comprobó una mejoría de los parámetros analíticos. En caso de no mejorar o empeorar, se planteaba el uso de otras pruebas diagnósticas, incluida la biopsia hepática.

Uno de los pacientes fue excluido del análisis porque durante el seguimiento presentó una complicación grave (síndrome de Budd-Chiari por trombosis de las venas suprahepáticas).

En la [tabla 1](#) se muestra un cronograma en el que se indica cuándo se realizaron las exploraciones, las biopsias, las mediciones de elastografía, el tratamiento antiviral y el régimen terapéutico. En algunos pacientes hubo una demora de varios meses entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento antiviral; la causa es que los nuevos antivirales no fueron autorizados hasta 2015, por lo que en los primeros pacientes del estudio se autorizaron como uso compasivo, proceso que requirió varios meses.

Método

En nuestro hospital, por protocolo, tras el trasplante hepático se realizan exploraciones ecográficas con el siguiente cronograma: primeras 48 horas, 7 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Aparte de este cronograma se realizan todas las exploraciones que se consideren necesarias en caso de presentarse complicaciones.

A los 15 pacientes incluidos en el estudio se les realizó ecografía basal abdominal, Doppler de trasplante hepático y elastografía hepática cuantitativa tipo ARFI en los 3 meses anteriores a iniciar el tratamiento antiviral y en los 3 meses posteriores a su finalización. El régimen de tratamiento varió en función del genotipo del virus, y en todos los casos la duración del tratamiento fue de 24 semanas. En las mismas semanas en que se realizaron las exploraciones ecográficas

Tabla 1 Cronología del estudio en meses con respecto a la fecha del trasplante (tiempo 0). Por ejemplo: el paciente 1 presentó recidiva a los 4 meses, se realizó biopsia a los 4 meses, inició tratamiento antiviral (AV) a los 13 meses y lo finalizó a los 19 meses; la elastografía pretratamiento (E1) se realizó a los 12 meses y la postratamiento (E2) a los 21 meses

Paciente	Recidiva	Biopsia	Inicio AV	Fin AV	E1	E2	Tratamiento
1	4	4	13	19	12	21	Sofosbuvir + ribavirina
2	1	1	3	9	3	10	Sofosbuvir + ribavirina
3	5	6	24	30	23	31	Sofosbuvir + ledipasvir
4	1	NA	18	24	16	26	Sofosbuvir + ledipasvir
5	1	1	1	7	6	8	Sofosbuvir + ledipasvir
6	7	8	12	18	12	19	Sofosbuvir + simeprevir
7	6	6	12	18	12	21	Sofosbuvir + simeprevir
8	3	3	4	10	4	11	Sofosbuvir + daclatasvir
9	12	NA	13	19	12	19	Sofosbuvir + ledipasvir
10	2	2	9	15	9	18	Sofosbuvir + daclatasvir
11	2	2	9	15	9	17	Sofosbuvir + daclatasvir
12	12	NA	13	19	12	20	Sofosbuvir + ledipasvir
13	10	NA	12	18	12	18	Sofosbuvir + ledipasvir
14	1	1	2	8	1	8	Sofosbuvir + daclatasvir

NA:

se hizo una analítica completa con perfil hepático y determinación de la carga viral del VHC.

Se realizó biopsia a 11 de los 15 pacientes, y se recogieron los datos anatomopatológicos. Se empleó la clasificación METAVIR para valorar semicuantitativamente el grado de actividad necroinflamatoria y el grado de fibrosis. La actividad necroinflamatoria se clasificó en: A0, sin actividad necroinflamatoria; A1, escasa; A2, moderada; y A3, importante. La fibrosis se estratificó en una escala de 0 a 4: F0, sin fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis portal con algunos septos; F3, numerosos septos sin fibrosis; y F4, cirrosis. Se definió fibrosis significativa como un grado mayor o igual a F2.

El estudio ecográfico y de elastografía se realizó con un ecógrafo Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions Mountainview, California). Se empleó el transductor de 4MHz (4C1) y mediante el Software Virtual Touch Tissue Quantification (Siemens Medical Solutions) se midió la velocidad de

las ondas de cizallamiento en diferentes regiones de interés (ROI) del lóbulo derecho hepático, habitualmente en los segmentos V y VIII, ya que son los más accesibles durante la exploración.

La exploración la realizaron siempre los mismos dos radiólogos con más de 8 años de experiencia en elastografía con técnica ARFI.

La técnica se realizó mediante abordaje intercostal, sin aplicar presión. La ROI se colocó a una profundidad mayor de 2 cm desde la superficie hepática y menor de 8 cm de la superficie cutánea (fig. 1). Se evitaron las estructuras biliares y vasculares que habrían alterado la medición. La exploración se realizó en ayunas de al menos 4 horas y en apnea sin inspiración máxima. Se realizaron 10 determinaciones en el lóbulo hepático derecho, y la salida de datos que proporciona el software del ecógrafo en forma de tabla para el análisis posterior es su media y su desviación estándar.

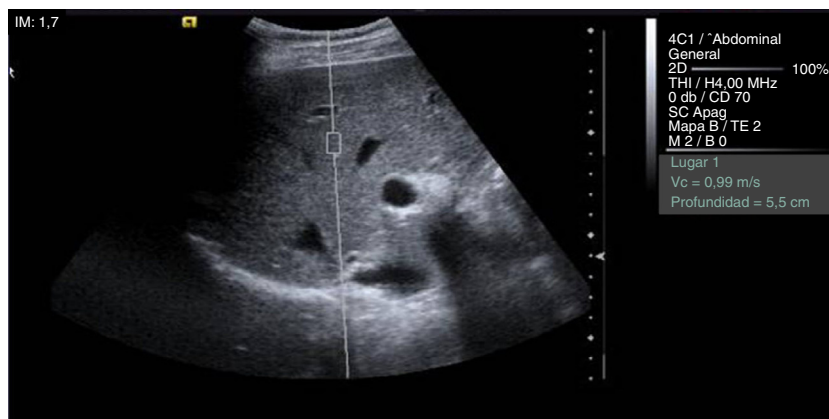


Figura 1 Región de interés sobre la que se realiza la medición de la velocidad de la onda de cizallamiento en el lóbulo hepático derecho. A la derecha, el valor de la medición en m/s y la profundidad a la que se ha realizado.

Tabla 2 Velocidades (m/s) de la onda de cizallamiento en cada paciente antes (E1) y después (E2) del tratamiento antiviral

Paciente	E1	E2
1	1,92	1,57
2	2,07	1,55
3	1,71	1,77
4	1,97	1,66
5	2,3	1,45
6	1,99	1,61
7	1,98	1,59
8	2,25	1,56
9	1,4	1,09
10	2,14	1,99
11	2,1	1,63
12	1,75	1,12
13	1,09	1,03
14	1,91	1,75

Análisis estadístico

La descriptiva de la muestra se ha realizado mediante frecuencias absolutas y relativas en las variables categóricas, y con la mediana y los percentiles 25 y 75 en las numéricas. Para estimar diferencias entre los parámetros medidos antes y después del tratamiento se han realizado el test de Wilcoxon para datos apareados y la prueba t de Student apareada, después de comprobar mediante el test de Shapiro-Wilk el cumplimiento de la asunción de normalidad en los datos.

El nivel de significación se estableció en 0,05. El software empleado fue Stata/IC v 14.1 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

Resultados

De los 14 pacientes seleccionados con recidiva del VHC posttrasplante, todos tenían genotipo 1 (diez pacientes 1 b y cuatro pacientes 1 a). Diez pacientes eran varones y cuatro eran mujeres, con una edad media de 52,8 años (desviación estándar de 8,2 años; mínimo 36 años y máximo 65 años). Todos los pacientes alcanzaron respuesta viral al finalizar el tratamiento y respuesta viral mantenida a los 3 meses postratamiento.

Los valores obtenidos en las dos determinaciones de elastografía realizadas a cada paciente se muestran en la [tabla 2](#). Los valores de los parámetros medidos antes y después del tratamiento se muestran en la [tabla 3](#). Tras evaluar la normalidad de las variables, no pudo establecerse el cumplimiento de la asunción y se realizaron pruebas no paramétricas. La mediana de los valores de la velocidad de cizallamiento previos al tratamiento antiviral fue de 1,97m/s (rango intercuartílico [RIC]: 1,75-2,1), y tras finalizar el tratamiento fue de 1,58m/s (RIC: 1,45-1,66), mostrando una diferencia estadísticamente significativa ([fig. 2](#)). El porcentaje promedio en la disminución de la velocidad fue del 19% (intervalo de confianza del 95%: 74-88%).

La mediana de los valores de la bilirrubina antes del tratamiento fue de 1,5mg/dl, y después fue de 0,5mg/dl,

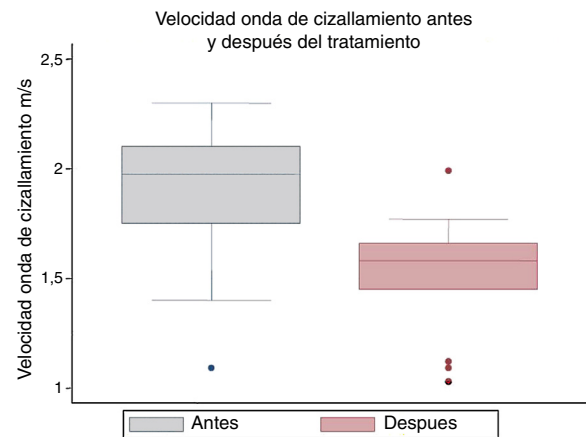


Figura 2 Velocidad de la onda de cizallamiento (m/s) antes y después del tratamiento antiviral.

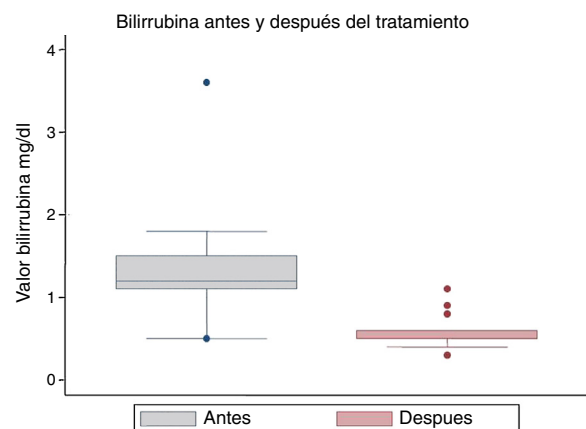


Figura 3 Valores de la bilirrubina antes y después del tratamiento antiviral.

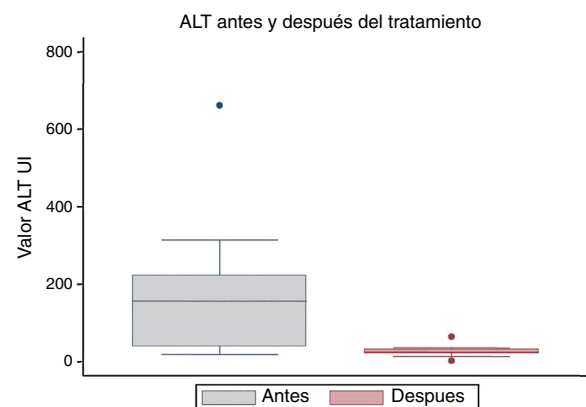


Figura 4 Valores de la alanina aminotransferasa antes y después del tratamiento antiviral.

mostrando también una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) ([fig. 3](#)).

La mediana de los valores de la alanina aminotransferasa fue de 156,5 UI/l, y en la segunda determinación fue de 24,5 UI/l, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) ([fig. 4](#)).

Tabla 3 Valores de los distintos parámetros estudiados, como mediana (P25-P75), de los pacientes con recidiva de la infección por virus de la hepatitis C antes y después de recibir tratamiento antiviral

Parámetro	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	p
ARFI	1,97 (1,75-2,1)	1,58 (1,45-1,66)	0,0014
Bilirrubina	1,2 (1,1-1,5)	0,5 (0,5-0,6)	0,0011
ALT	156,5 (40-224)	24,5 (22-33)	0,0015
AST	180,5 (30-300)	24 (21-32)	0,0014
GGT	474,5 (234-786)	33 (26-55)	0,001

ALT: alanina aminotransferasa; ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

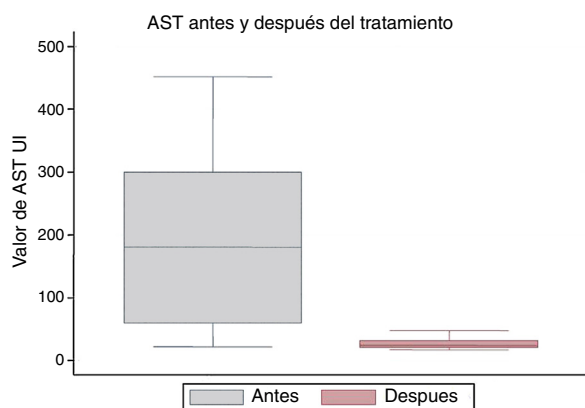


Figura 5 Valores de la aspartato aminotransferasa antes y después del tratamiento antiviral.

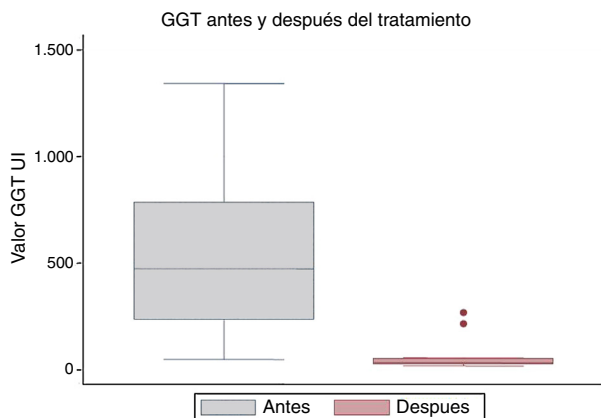


Figura 6 Valores de la gamma glutamil transpeptidasa antes y después del tratamiento antiviral.

La mediana de los valores de la aspartato aminotransferasa inicial fue de 180 UI/L, y la posterior fue de 24 UI/L, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) (fig. 5).

La mediana de los valores de la gamma glutamil transpeptidasa en la primera determinación fue de 474,5 UI/L, y posteriormente fue de 33 UI/L, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) (fig. 6).

Se realizó biopsia a 10 de los 14 pacientes. En dos casos se documentó hepatitis colestásica fibrosante, en siete pacientes se hallaron datos de hepatitis portal o lobulillar o ambas (A2, F0 en escala METAVIR), y tan solo en uno se evidenció,

además de los signos de hepatitis, la presencia de una muy discreta fibrosis (A2, F1 escala METAVIR).

Discusión

La elastografía cuantitativa tipo ARFI es una técnica ya validada para el estudio y la gradación de la fibrosis en la hepatopatía crónica por VHC². La novedad de nuestro estudio es que se trata de pacientes con recidiva del VHC sobre un injerto sano en los que se realiza un diagnóstico precoz.

La relación entre la elevación de las transaminasas y los valores de rigidez aumentados mediante elastografía ha sido publicada en la literatura²⁰. De hecho, se considera un factor de confusión para estimar la fibrosis hepática mediante elastografía de transición (Fibroscan), y por ello se recomienda realizar Fibroscan para esta aplicación cuando los valores de las transaminasas se han normalizado. También se ha comunicado la relación entre la elevación de las transaminasas y la elevación de la velocidad de cizallamiento medida mediante técnica ARFI²¹.

En el seguimiento mediante elastografía del injerto hepático durante los primeros meses de la recidiva viral, el objetivo no es estimar el grado de fibrosis y, por ello, la elevación de las transaminasas en este caso no puede considerarse un factor de confusión. Es de suponer que, si se estudiaran a lo largo del tiempo pacientes receptores de trasplante con recidiva viral no tratada y se quisiera estimar la fibrosis hepática, la elevación de las transaminasas como traducción de inflamación asociada sí sería un factor de confusión para cualquier técnica elastográfica. Sin embargo, dada la reciente implantación de los nuevos fármacos antivirales, en nuestro medio resultará difícil estudiar esta cuestión, ya que la gran mayoría de los pacientes serán tratados.

Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que determine la evolución de la velocidad de la onda de cizallamiento con el tratamiento con fármacos antivirales de acción directa en pacientes con trasplante hepático. Se han publicado algunos artículos que valoran la detección de fibrosis en pacientes con VHC y recidiva del mismo en el postrasplante mediante elastografía de transición, con buenos resultados¹⁸. También se ha publicado un estudio que compara la evolución de la rigidez hepática medida con elastografía de transición en pacientes receptores de trasplante hepáticos con recidiva por VHC tras tratamiento antiviral y sin él, evidenciando una disminución de los valores en los pacientes que recibieron tratamiento, pero se trata de un

estudio con muy pocos pacientes y el tratamiento no fue con antivirales de acción directa³. La elastografía, tanto la de tipo ARFI como la de transición, ha mostrado valores más bajos en los pacientes tratados con antivirales y con respuesta viral mantenida^{22,23}. Nuestros resultados son preliminares, ya que se basan en una muestra pequeña de pacientes; es necesario estudiar la evolución de la velocidad de cizallamiento en muestras más grandes.

En nuestra muestra fue significativo el descenso de la velocidad de cizallamiento en todos los pacientes tras el tratamiento, excepto en el paciente que desarrolló síndrome de Budd-Chiari y que, a pesar de negativizar el RNA del VHC, mantuvo unos valores de la velocidad de cizallamiento elevados. En la biopsia de este paciente se evidenciaron leves cambios fibroinflamatorios inespecíficos (F1 A1 escala METAVIR).

La velocidad de cizallamiento aumentada en la elastografía, al igual que los datos analíticos, no es específica de afectación hepática por recidiva viral, pero ofrece una información adicional con un fundamento distinto al de la analítica: un fundamento físico, más que funcional. La justificación del empleo de la elastografía en el manejo clínico de los pacientes receptores de trasplante con recidiva viral es disponer de una información adicional cuantitativa que puede servir como indicador de la afectación hepática. La medición de la velocidad de la onda de cizallamiento con la técnica ARFI es sencilla, reproducible y puede realizarse en las exploraciones ecográficas de control que se realizan por protocolo o ante alguna incidencia en el seguimiento habitual de estos pacientes, por lo que no complica ni añade pruebas o más visitas al hospital. Se trata de un dato a tener en cuenta como un parámetro más para ayudar al clínico a controlar la evolución, que puede alertar de alguna complicación que podría estar pasando desapercibida o apoyar la sospecha clínica para tomar decisiones e indicar otras pruebas más complejas o agresivas. Se han publicado estudios que plantean la utilidad de la elastografía en el seguimiento del trasplante hepático^{24,25}.

Nuestro estudio está limitado por tener un número pequeño de pacientes y no disponer de biopsia de todos ellos, pero si se tienen en cuenta lo precoz de las alteraciones, su reversibilidad (tanto los valores analíticos como las velocidades en la elastografía) y los datos de las biopsias disponibles, puede deducirse que en el momento de las mediciones de la velocidad de la onda de cizallamiento lo que se está valorando se debe a inflamación y no a fibrosis.

En resumen, se trata de un estudio exploratorio en pacientes receptores de trasplante hepático con recidiva viral en el cual, a pesar de tener una muestra pequeña, se ha demostrado que el valor de la velocidad de la onda de cizallamiento disminuye significativamente tras el tratamiento antiviral. Esto sugiere que la elastografía cuantitativa tipo ARFI podría ser una herramienta útil en el seguimiento de la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa en los pacientes con recidiva del VHC sobre el injerto hepático.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las

normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Autoría

1. Responsables de la integridad del estudio: MAZ y MTFE.
2. Concepción del estudio: MAZ y MTFE.
3. Diseño del estudio: MAZ, MTFE, IPG y MCGH.
4. Obtención de los datos: MAZ, MTFE e IPG.
5. Análisis e interpretación de los datos: MAZ, MTFE, ARV, AMD y RMRP.
6. Tratamiento estadístico: MAZ, MTFE y ARV.
7. Búsqueda bibliográfica: MAZ, MTFE, AMD y RMRP.
8. Redacción del trabajo: MAZ, MTFE, AMD, ARV, IPG y RMRP.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: MAZ, MTFE, MCGH, ARV y AMD.
10. Aprobación de la versión final: MAZ, MTFE, MCGH, IPG, RMRP, AMD y ARV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1407-32.
2. Faisal N, Bilodeau M, Aljudaibi B, Hirsch G, Yoshida EM, Hussaini T, et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy is highly effective in recurrent hepatitis C in liver transplant recipients: Canadian Multicenter «Real-Life» Experience. *Transplantation*. 2016;100:1059-65.
3. Bellido-Muñoz F, Giráldez-Gallego A, Roca-Oporto C, García-Cayueta T, Pascasio-Acevedo JM, Sousa-Martín JM. Monitoring the natural evolution and response to treatment of post liver transplant recurrent hepatitis C using transient elastography: preliminary results. *Transplant Proc*. 2012;44:2082-6.
4. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999;29:250-6.
5. Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN, Lau JY, Min A, Wolf DC, et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1996;23:971-6.
6. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:852-8.

7. Lai JC, Verna EC, Brown RS, O'Leary JG, Trotter JF, Forman LM, et al. Hepatitis C virus-infected women have a higher risk of advanced fibrosis and graft loss after liver transplantation than men. *Hepatology*. 2011;54:418–24.
8. Crespo G, Gambato M, Millán O, Casals G, Ruiz P, Londoño MC, et al. Early non-invasive selection of patients at high risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:471–9.
9. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878–87.
10. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:403–13.
11. Kwo PY. Direct acting antiviral therapy after liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32:152–8.
12. Righi E. Impact of new treatment options for hepatitis C virus infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015;21:10760.
13. Jackson WE, Hanouneh M, Apfel T, Alkhoury N, John BV, Zervos X, et al. Sofosbuvir and simeprevir without ribavirin effectively treat hepatitis C virus genotype 1 infection after liver transplantation in a two-center experience. *Clin Transplant*. 2016;30:709–13.
14. Itri JN, Heller MT, Tublin ME. Hepatic transplantation: postoperative complications. *Abdom Imaging*. 2013;38:1300–33.
15. Girometti R, Como G, Bazzocchi M, Zuiani C. Post-operative imaging in liver transplantation: state-of-the-art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6180–200.
16. Fierbinteanu-Braticevici C. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5525.
17. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2012;19:212–9.
18. Sporea I, Şirli R, Bota S, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrişor A, Badea R, et al. Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis. *World J Radiol*. 2011;3:188–93.
19. Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, Kim WR, Charlton MR. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant*. 2012;18:323–31.
20. Viganò M, Massironi S, Lampertico P, Iavarone M, Paggi S, Pozzi R, et al. Transient elastography assessment of the liver stiffness dynamics during acute hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:180–4.
21. Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirlu R, Tanaka H, Iijima H, et al. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by acoustic radiation force impulse elastography: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2013;45:762–8.
22. Forestier N, Gaus A, Herrmann E, Sarrazin C, Bojunga J, Poynard T, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:367–73.
23. Stasi C, Arena U, Zignego AL, Corti G, Monti M, Triboli E, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis*. 2013;45:840–3.
24. Wildner D, Strobel D, Konturek PC, Görtz RS, Croner RS, Neurath MF, et al. Impact of acoustic radiation force impulse imaging in clinical practice of patients after orthotopic liver transplantation. *Med Sci Monit*. 2014;20:2027–35.
25. Ijichi H, Shirabe K, Matsumoto Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Kayashima H, et al. Evaluation of graft stiffness using acoustic radiation force impulse imaging after living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28:1256–62.

12.2. ANEXO II: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO

**D^a. ROSA FERNÁNDEZ LOBATO, VICEPRESIDENTA DEL COMITÉ
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

CERTIFICA

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

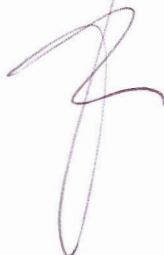
“ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TIPO ARFI EN EL HÍGADO TRASPLANTADO.”

del que es Investigador Principal Dña. Teresa Fontanilla, considerando que su planteamiento global es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 279 de fecha 23/07/12.

En Majadahonda, a 23 de julio de 2012

 Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda
SaludMadrid
 Comunidad de Madrid
Comité Ético de Investigación
Clínica

Fdo.: Dra. Fernández Lobato
Vicepresidenta del CEIC



**12.3. ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO
DE ELASTOGRAFÍA TIPO ARFI EN EL HIGADO
TRASPLANTADO**

HOJA DE INFORMACION PARA LOS PACIENTES

Título del estudio: ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TIPO ARFI EN EL HIGADO TRASPLANTADO

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a ser incluido(a). El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de acuerdo a la legislación vigente (Ley de Investigación Biomédica del 3 de julio 2007)

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La elastografía hepática cuantitativa es una técnica que permite estimar la elasticidad hepática. La elasticidad hepática se relaciona con la fibrosis, la congestión y la inflamación hepáticas. El conocer la elasticidad del hígado en pacientes trasplantados permite estimar de una forma no invasiva la afectación del parénquima del hígado en presencia de determinadas complicaciones, y resulta interesante para poder monitorizar la respuesta a tratamientos. Este estudio tiene como objetivo averiguar la elasticidad hepática en pacientes trasplantados mediante la técnica de elastografía tipo ARFI.

1. Por un lado se realizará elastografía cuantitativa tipo ARFI en el servicio de Radiodiagnóstico. Esta es una técnica no invasiva, guiada por imagen, que se realiza en el mismo acto y con el mismo aparato que la ecografía Doppler que se realiza en los pacientes trasplantados durante el seguimiento y cuando aparecen complicaciones.

2. Por el otro lado, se recogerán resultados analíticos y datos de la historia clínica para su posterior análisis.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Es una prueba inocua y no supone riesgo ni perjuicio alguno para el paciente, por el contrario, aporta información valiosa sobre la elasticidad de su hígado. Una vez finalizado el estudio, la información de todos los pacientes servirá para obtener conclusiones que servirán para mejorar el cuidado de otros pacientes en su misma situación.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al R.D. 1720/2007, que aprueba el reglamento de desarrollo de la mencionada ley. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PACIENTES O TUTORES LEGALES

Título del estudio: ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA TIPO ARFI EN EL HIGADO TRASPLANTADO

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Yo, D/Dña,..... (nombre y apellidos),
con domicilio en

y DNI nº..... declaro que

He leído la hoja de información que me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:.....

(Nombre del investigador)

Por el presente consiento para participar en el mencionado estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarme del estudio:

1º Voluntariamente

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

13. CLAVE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURAS:

ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse

CMV: Citomegalovirus

DE: Desviación estándar

EASL-ALEH: European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado

EFSUMB: European Federation Society of Ultrasound in Medicine and Biology

EHGNA: Hígado graso no alcohólico

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

HCC: Hepatocarcinoma

HTP: Hipertensión portal

IFN: Interferón

IQR: Rango intercuartílico

IMS: Inmunosupresor

IR: Índice de resistencia

m/s: metros/segundo

KPa: kilo Pascales

LHD: Lóbulo hepático derecho

LHI: Lóbulo hepático izquierdo

LOES: Lesiones ocupantes de espacio

ROI: Región de interés

RM: Resonancia magnética

RVS: Respuesta viral sostenida

TA: Tiempo de aceleración

TC: Tomografía computarizada

TH: Trasplante hepático

VC: Velocidad de cizallamiento

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

