

Evaluación mediante Elastografía cuantitativa tipo ARFI de la respuesta al tratamiento antiviral en la recidiva del VHC en pacientes trasplantados hepáticos.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: **Marta Alfageme Zubillaga**, M. Teresa Fontanilla Echeveste, Ana M. Duca ., Iñigo Pérez González, Isolina Baños Pérez, M. Pilar Servent Sáenz

Objetivos

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para la enfermedad crónica avanzada por VHC y para casos seleccionados de pacientes con hepatocarcinoma, muchos de estos últimos se dan en pacientes VHC. Tras el trasplante hepático, la recidiva por VHC es la norma.

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), inhibidores de la proteasa de segunda generación (Simeprevir), e inhibidores de la NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir) que han modificado el panorama del tratamiento de los pacientes VHC ya que se trata de fármacos más efectivos y mejor tolerados por los pacientes (1).

En el trasplante hepático, la exploración ecográfica es fundamental ya que se trata de la técnica de elección para realizar el seguimiento de estos pacientes, tanto en modo basal como Doppler. En nuestro Hospital además se realiza elastografía cuantitativa tipo ARFI en cada exploración.

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 acústico. A mayor velocidad de la onda (m/s), mayor rigidez. Se trata de una técnica que determina el grado de rigidez del parénquima hepático y ésta se eleva en caso de congestión, fibrosis, colestasis o inflamación. ARFI es una técnica validada para estimar el grado de fibrosis en pacientes VHC (2) y se está demostrando su utilidad para medir el grado de fibrosis en pacientes trasplantados con recidiva por VHC (3).

Nuestro objetivo es medir el valor de la velocidad de la onda de cizallamiento antes y después de tratamiento antiviral en pacientes trasplantados hepáticos con recidiva por VHC y correlacionar el resultado con la respuesta al tratamiento con antivirales (negativización de la carga viral) y con parámetros analíticos (bilirrubina, GOT, GPT y GGT).

Material y métodos

Este es un estudio prospectivo longitudinal que se realizó desde Septiembre 2012 hasta Febrero de 2016 como parte de un estudio en el que se estudiaron también otros parámetros. El comité ético del hospital consideró que los planteamientos del estudio eran éticos y que no suponían perjuicio alguno para e

paciente ni cambio significativo en su seguimiento y dio su aprobación para realizarlo.

La Elastografía hepática tipo ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) mide el grado de rigidez de los tejidos, en este caso del parénquima hepático. El estudio se ha realizado en un ecógrafo Acuson S200C (Siemens Medical Solutions). Se ha empleado el transductor de 4-MHz (4C1) y mediante el Software Virtua Touch Tissue Quantification (Siemens Medical Solutions) se ha medido la velocidad de las ondas de cizallamiento en diferentes regiones de interés del lóbulo derecho hepático (ROI). La técnica se realiza mediante abordaje intercostal, sin aplicar presión. El ROI se coloca a una profundidad mayor de 2 cm de la superficie hepática Fig 1. Es necesario evitar las estructuras biliares y vasculares que alterarían la medición. La exploración se realiza en ayunas y en apnea sin inspiración máxima.

En cada exploración se realizan 10 determinaciones en distintos lugares del lóbulo hepático derecho y los resultados se expresan en una tabla con la media de las 10 velocidades obtenidas y la desviación estándar Fig 2.

Se estudió mediante ecografía Doppler y elastografía una cohorte de 60 pacientes (45 varones, 15 mujeres) con edades comprendidas entre los 20 y los 67 años, durante un año tras trasplante ortotópico de cadáver. Hubo 8 casos de retrasplante, 4 pacientes fallecidos y 3 abandonos del seguimiento.

Del total de los pacientes trasplantados incluidos en este estudio se han seleccionado los pacientes VHC que han presentado recidiva en el postrasplante y que iniciaron tratamiento antiviral tras la misma.

Se les realizó un estudio ecográfico completo con determinación de ARFI y analítico antes de iniciar el tratamiento y en los tres meses posteriores a finalizar el tratamiento.

El diagnóstico de recidiva de VHC se realizó mediante cuantificación de la carga de RNA viral (TaqMan) y en algunos casos, además con biopsia hepática. El tratamiento se realizó con antivirales de acción directa de segunda generación en sus distintos regímenes según el genotipo viral del paciente y otras comorbilidades asociadas. En nuestro Hospital la duración del tratamiento en pacientes trasplantados ha sido de 24 semanas.

Imágenes en esta sección:

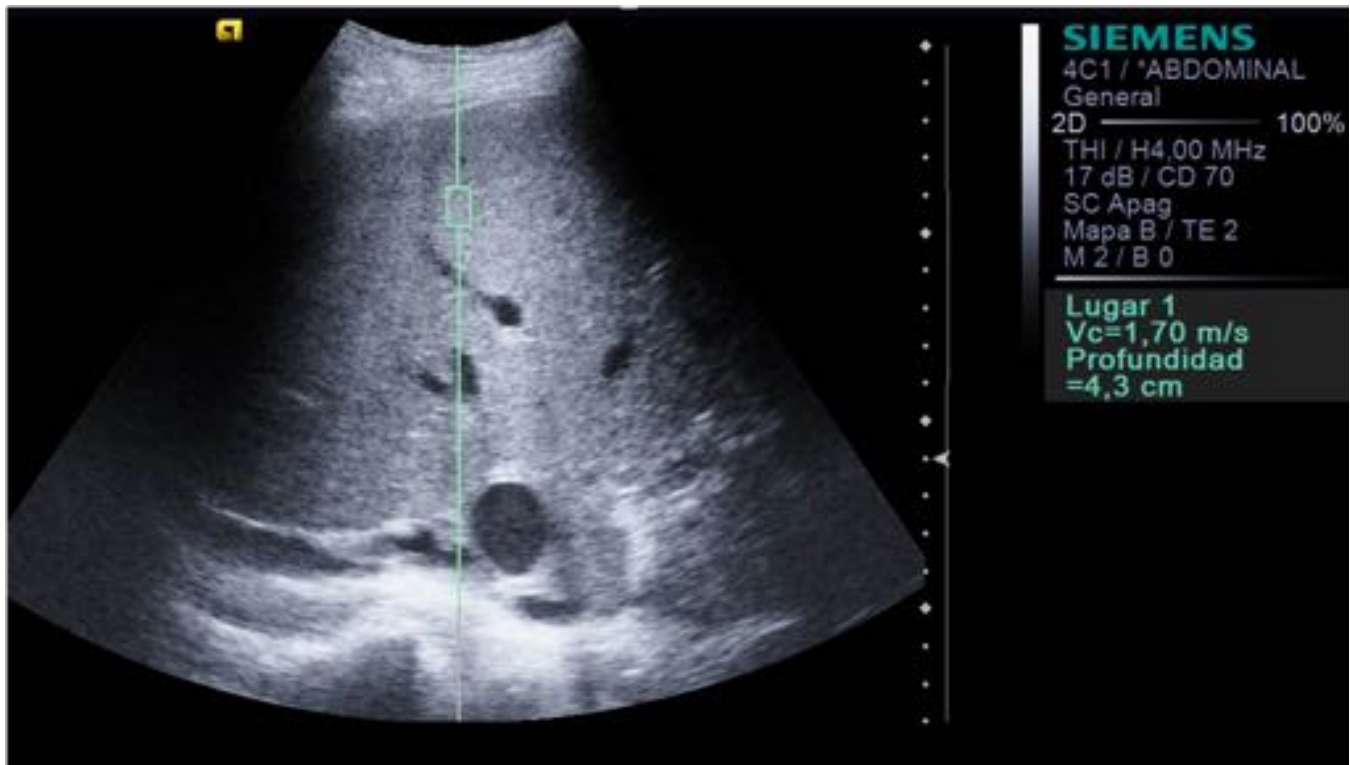


Fig. 1: ROI en lóbulo hepático derecho. Se indica la velocidad de la onda de cizallamiento en m/s y la profundidad en cm.

Mediciones de velocidad de cizallamiento

Lugar 1	Vc (m/s)	Profundida
	1,52	4,9
	1,72	4,7
	1,42	4,7
	1,52	4,4
	1,70	4,3
	1,52	4,0
	1,82	4,0
	1,52	4,5
	1,64	4,5
	1,66	4,5
Media	1,60	
Desv Est	0,12	
Media general		1,60
Desv est gener		0,12

Fig. 2: Tabla obtenida tras determinar la velocidad de la onda de cizallamiento en 10 regiones del lóbulo hepático derecho. Se expresa la media y la desviación estandar.

Resultados

Estudiamos a 15 pacientes del total de los 60 pacientes trasplantados a los que se ha realizado seguimiento. 11 de ellos fueron varones y 4 mujeres. Todos ellos pacientes VHC previo al trasplante (8 de ellos con diagnóstico de hepatocarcinoma que fue la indicación del trasplante) y con recidiva de VHC posterior.

Se realizó ecografía basal, Doppler y elastografía hepática en los dos meses previos a iniciar tratamiento antiviral y a lo largo de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. En la misma semana de la exploración ecográfica también se realizó analítica completa con determinación de carga viral de VHC y perfil hepático.

Todos los pacientes tuvieron buena respuesta negativizando RNA viral.

Uno de los pacientes fue excluido del estudio ya que durante el seguimiento presentó otra complicación grave (síndrome de Budd Chiari).

Al tratarse de pocos pacientes, los resultados se han expresado como mediana y percentiles (tabla 1). El análisis estadístico se ha realizado mediante el test de Wilcoxon para datos apareados. Se ha empleado software Stata IC V 14.

La mediana de los valores de la onda de cizallamiento previos al tratamiento antiviral fue de 1,97 m/s. Tras finalizar el tratamiento fue 1,58 m/s mostrando una diferencia estadísticamente significativa. Fig. 3.

La mediana de los valores de bilirrubina antes del tratamiento fue 1,2 mg/dl y después 0,5 mg/dl mostrando también una diferencia estadísticamente significativa. Fig. 4.

La mediana de los valores de GPT fue 156.5 UI/l y en la segunda determinación 24.5 UI/l. También con diferencia estadísticamente significativa. Fig. 5.

La mediana de GOT inicial fue 180 UI/l y la posterior de 24 UI/l, también estadísticamente significativa. Fig. 6.

La mediana de GGT en la primera determinación fue 474.5 UI/l y posteriormente de 33 UI/l estadísticamente significativa. Fig. 7.

RESULTADOS

PARAMETRO	PREVIO TRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA P
Onda Cizallamiento (m/s)	1,97 (1,75-1,66)	1,58 (1,45-1,66)	0,0014
Bilirrubina UI	1,2 (1,1-1,5)	0,5 (0,5-0,6)	0,0011
GPT UI	156.5 (40-224)	24.5 (22-33)	0,0015
GOT UI	180.5 (30-300)	24 (21-32)	0,0014
GGT UI	474.5 (234-786)	33 (26-55)	0,0010

Tabla 1. Resultados de las determinaciones expresados como mediana y P25 - P75.

Imágenes en esta sección:

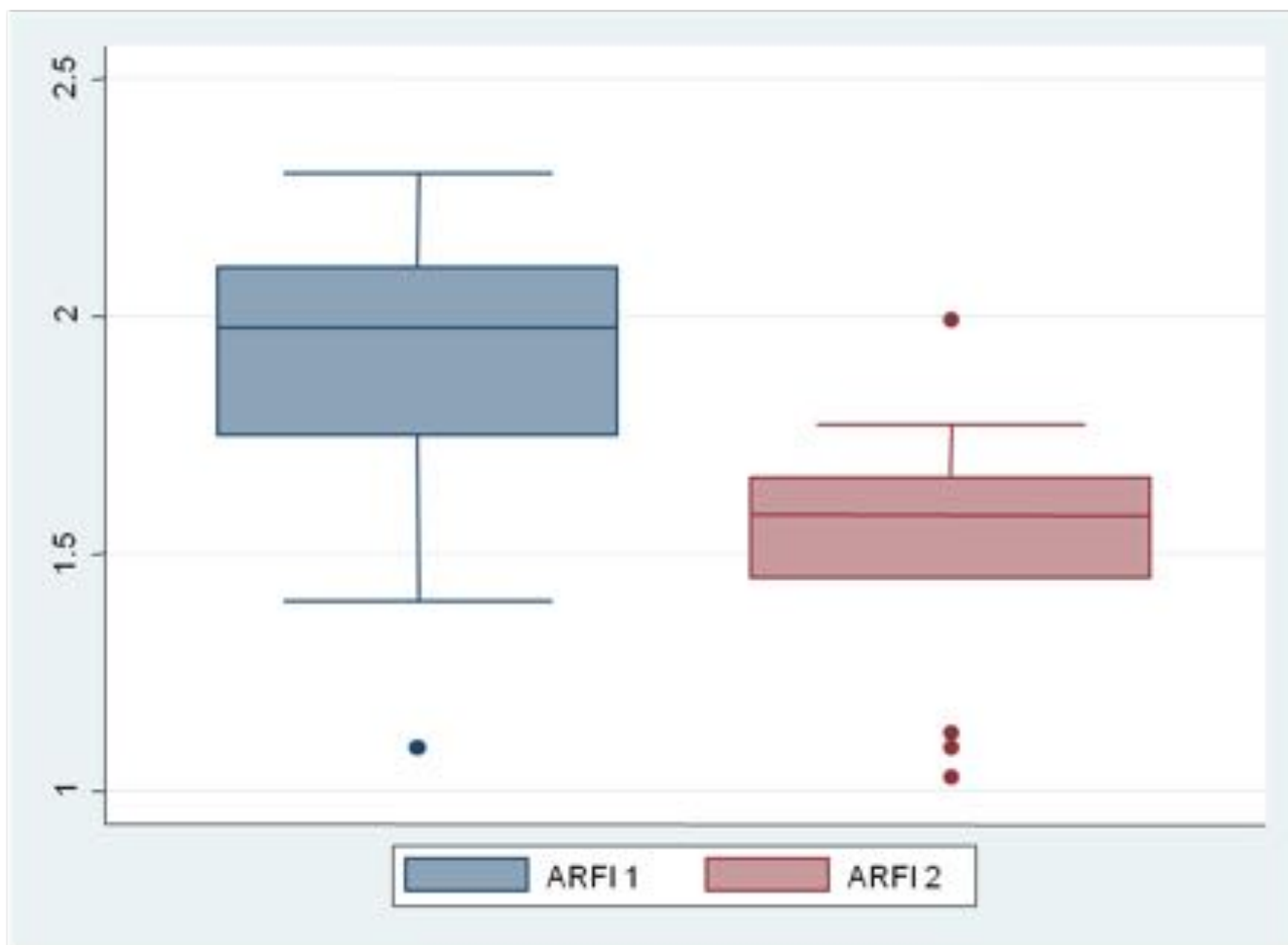


Fig. 3: Valores de la velocidad de la onda de cizallamiento en m/s. A la izquierda antes del tratamiento antiviral y a la derecha después.

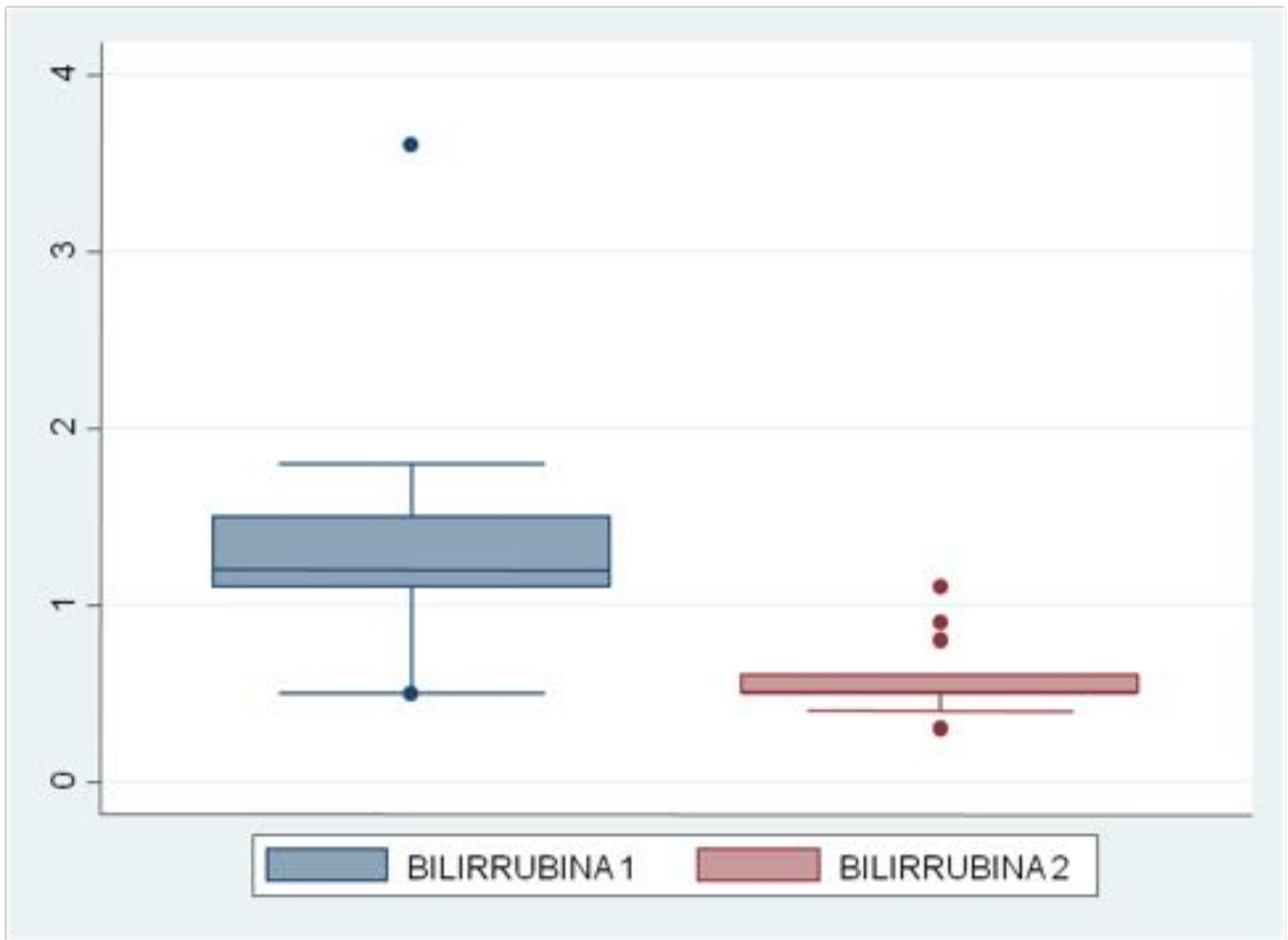


Fig. 4: Valores de bilirrubina antes y después del tratamiento.

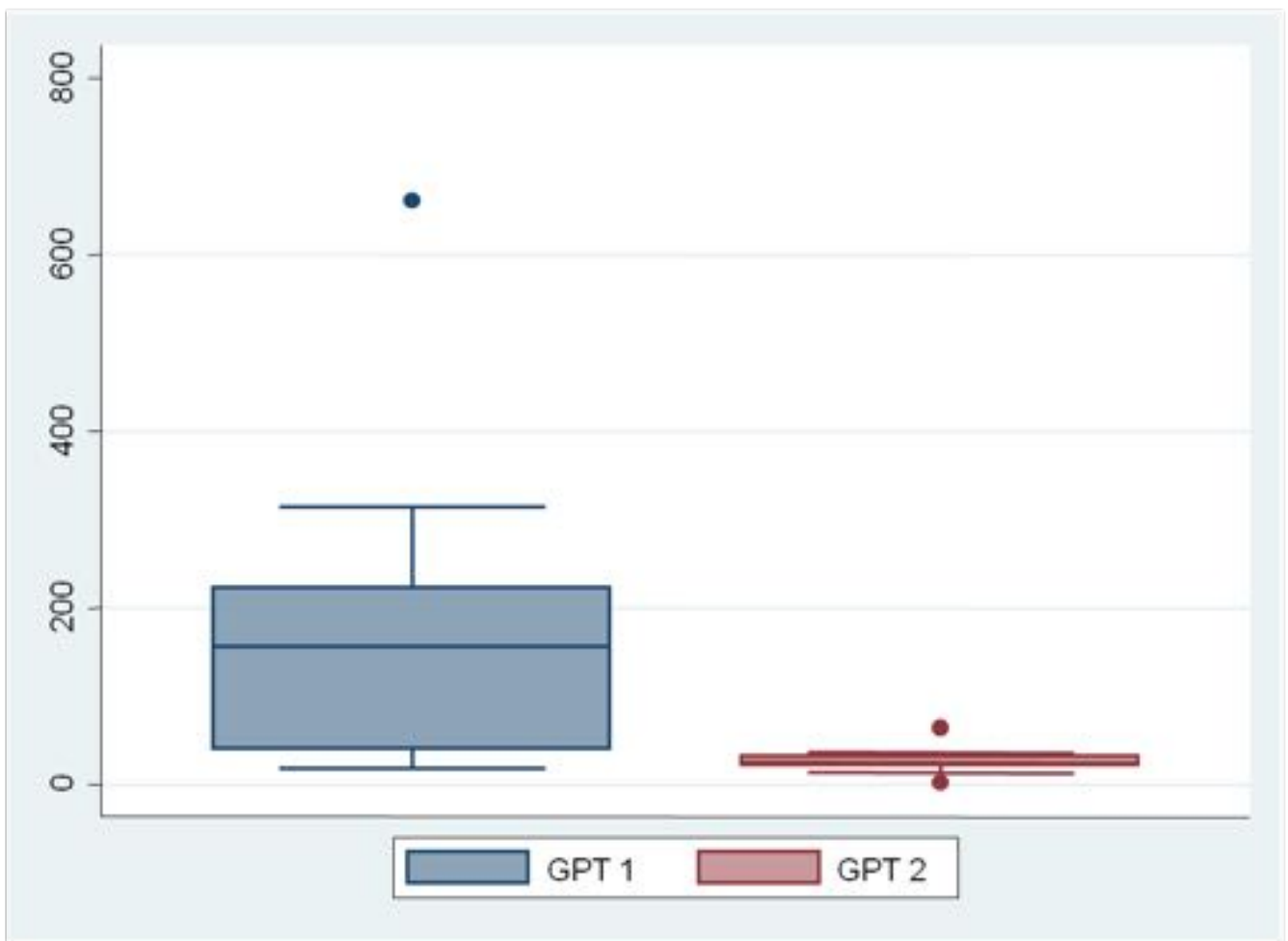


Fig. 5: Valores de GPT antes y después del tratamiento.

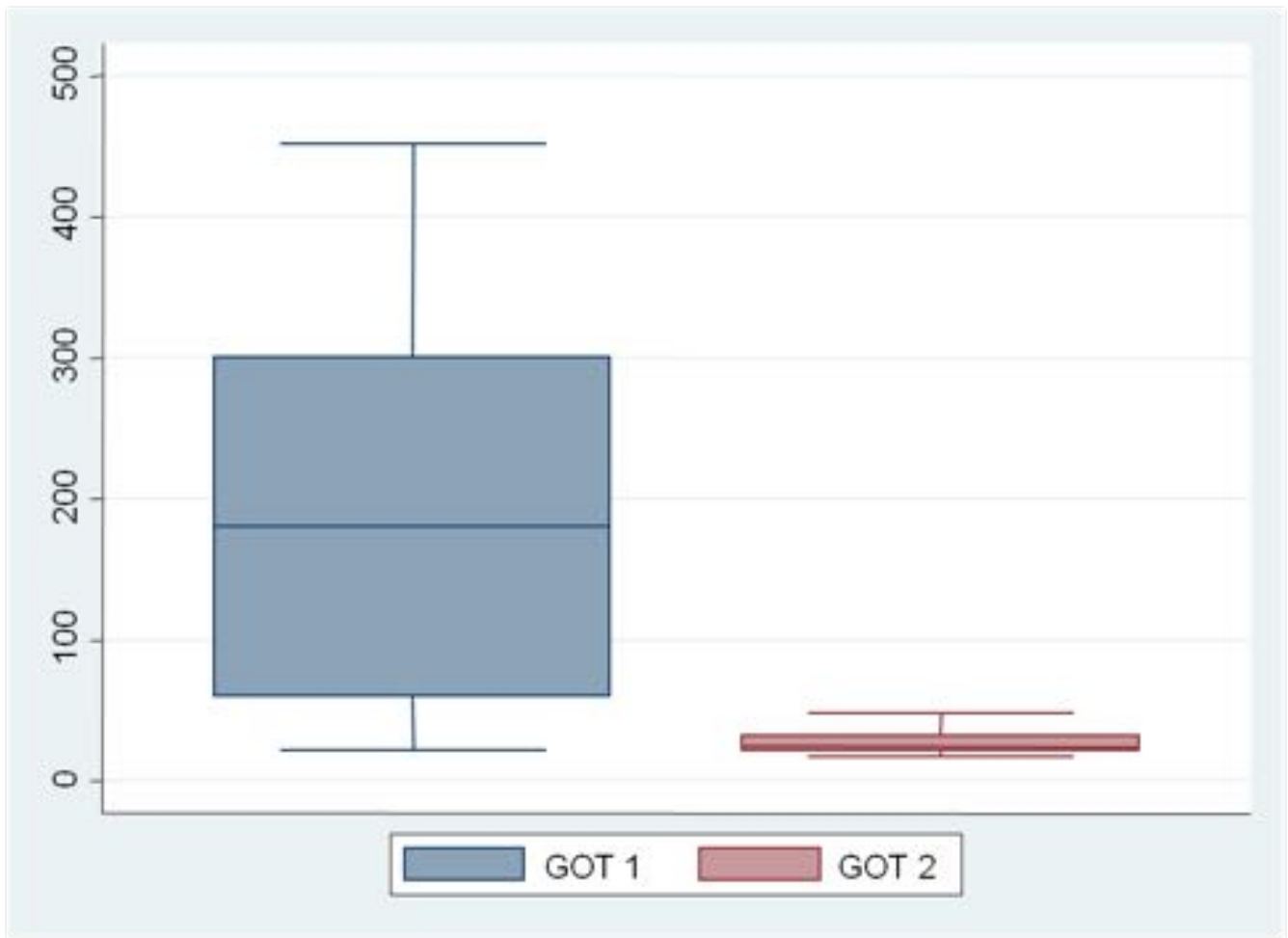


Fig. 6: Valores de GOT antes y después del tratamiento.

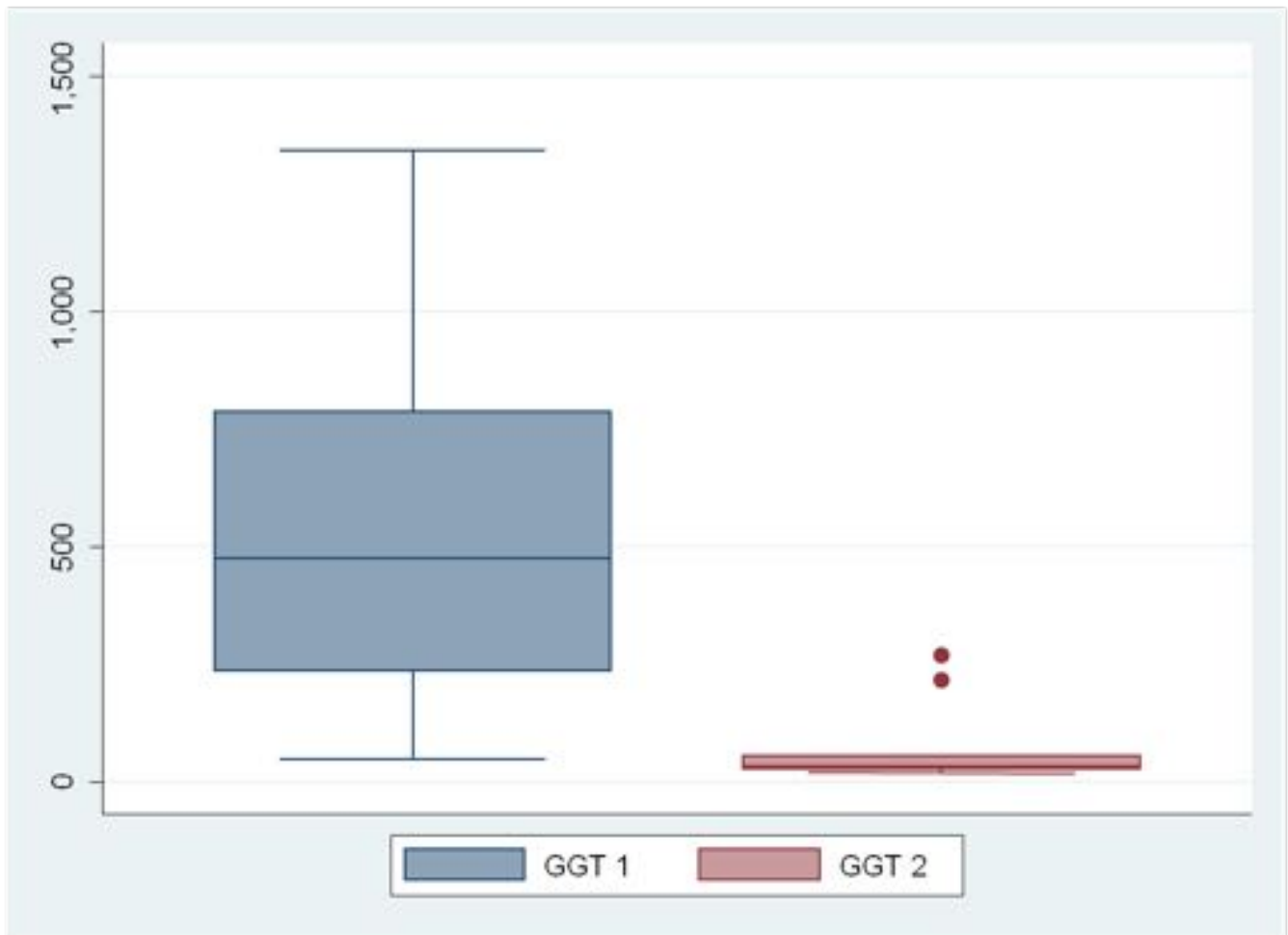


Fig. 7: Valores de GGT antes y después del tratamiento.

Conclusiones

La elastografía por onda de cizallamiento es una técnica ya validada para el estudio y gradación de la fibrosis en hepatopatía crónica por VHC (2), la novedad de nuestro estudio es que se trata de pacientes con recidiva VHC sobre un injerto sano y en el que se realiza un diagnóstico precoz por lo que en nuestro estudio estamos valorando inflamación en lugar de fibrosis.

En nuestra muestra fue llamativo el descenso de la velocidad en todos los pacientes excepto en el paciente que presentó una trombosis de venas suprahepáticas en el que a pesar de negativizar RNA de VHC los valores de ARFI se elevaron.

La medición de ARFI es sencilla, reproducible y se puede realizar 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 más a tener en cuenta más para ayudar al clínico a controlar la evolución del paciente. Se han publicado recientes estudios que plantean la utilidad de la elastografía en el seguimiento del trasplante hepático (4,5). El hecho de elevarse durante el seguimiento del paciente nos puede poner en alerta y ayudar como un parámetro más de los empleados clásicamente para plantear la posibilidad de que esté sucediendo alguna complicación que podría estar pasando desapercibida o apoyar a la sospecha clínica para tomar decisiones a la hora de plantear otras pruebas más complejas o agresivas.

A pesar de ser una muestra pequeña el valor de la velocidad de la onda de cizallamiento ha mostrado significativa disminución tras el tratamiento antiviral correlacionándose con los resultados analíticos. Por tanto, se puede concluir que es una herramienta útil en el seguimiento de la respuesta al tratamiento antiviral en pacientes trasplantados hepáticos con recidiva por VHC.

Bibliografía / Referencias

1. Righi E. Impact of new treatment options for hepatitis C virus infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(38):10760.
2. Sporea I, Sirli R, Bota S, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Badea R, et al. Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis. *World J Radiol.* 28 de julio de 2011;3(7):188-93.
3. 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.* marzo de 2012;18(3):323-31.
4. 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 Int Med J Exp Clin Res.* 24 de octubre de 2014;20:2027-35.
5. Ljichi 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. *Clir Transplant.* noviembre de 2014;28(11):1256-62.