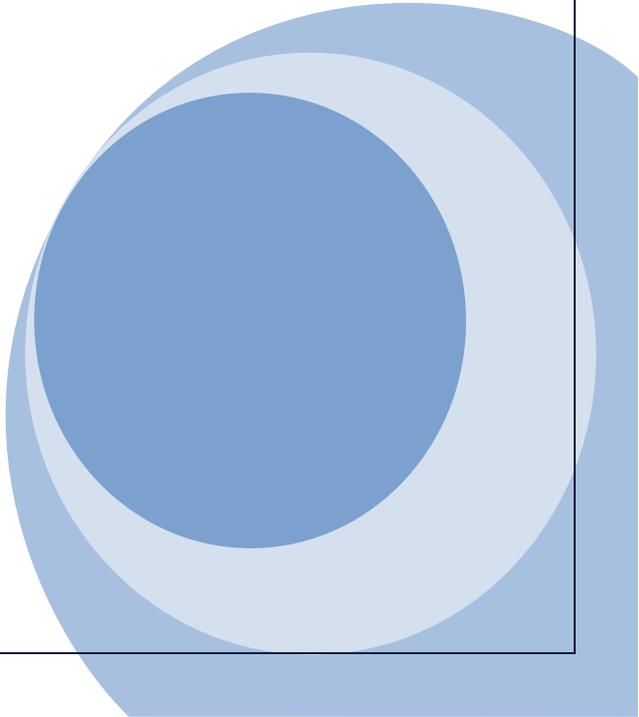


**UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA SHEAR
WAVE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA
NO INVASIVA DE LA DISFUNCIÓN DEL
INJERTO RENAL**

Memoria para optar a la 34ª Edición del Premio PHILIPS de Ultrasonografía

Febrero de 2020



ÍNDICE

1. Justificación	pg. 3
2. Objetivos	pg. 5
3. Material y métodos	
a. Sujetos a estudio	pg. 6
b. Equipo de ecografía	pg. 7
c. Protocolo	pg. 8
d. Técnica de adquisición de la elastografía Shear Wave y análisis de resultados	pg.9
e. Datos epidemiológicos	pg.11
4. Resultados	
a. Casos	pg. 12
b. Controles	pg. 14
c. Análisis estadístico	pg. 15
5. Discusión	pg. 17
6. Limitaciones	pg. 18
7. Conflicto de intereses	pg. 19
8. Bibliografía	pg. 20

1). JUSTIFICACIÓN

El trasplante renal constituye el tratamiento de elección para la enfermedad renal en estadio terminal ya que asocia menor morbilidad que la diálisis peritoneal y/o la hemodiálisis (1). En los últimos diez años el desarrollo de terapias inmunosupresoras ha permitido disminuir eficazmente la incidencia del rechazo agudo, aunque sin embargo, no se han conseguido mejoras en la supervivencia a largo plazo de los injertos (2).

La disfunción precoz (que es la que acontece durante los 6 primeros meses tras la implantación) puede obedecer a una trombosis vascular, patología urológica o al desarrollo de microangiopatía trombótica. La disfunción tardía (que aparece a partir de los 6 meses) suele ser secundaria a la recurrencia de la glomerulonefritis, la presencia de estenosis arteriales o a la glomerulopatía postrasplante. Sin embargo, algunas entidades como la toxicidad medicamentosa (inhibidores de la calcineurina), la nefropatía por el virus BK o el rechazo pueden acontecer tanto en periodos precoces como tardíos, por lo que estas entidades deben estar siempre presentes en el diagnóstico diferencial (3).

A nivel histológico el rechazo agudo humoral provoca la inflamación de la microcirculación, manifestada por glomerulitis, capilaritis peritubular y microangiopatía trombótica; mientras que el rechazo agudo celular asocia infiltrado túbulo-intersticial de linfocitos T y macrófagos, y en menor medida edema intersticial y tubulitis. Si el rechazo se perpetúa en el tiempo (rechazo crónico) los fenómenos inflamatorios se cronifican y aparece la fibrosis cortical y el daño túbulointersticial irreversible (4, 5).

La disfunción del injerto se manifiesta clínicamente de manera tardía cuando la afectación del parénquima se encuentra avanzada o es incluso irreversible. El aumento de los valores de creatinina (que traducen disminución del filtrado glomerular), el empeoramiento de las cifras de tensión arterial o la proteinuria suelen ser los hallazgos más habituales (6).

La ecografía es una herramienta de diagnóstico no invasiva, repetible, inocua, que proporciona imágenes en tiempo real sin el empleo de radiaciones ionizantes. Es más económica que la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), y se puede realizar a pie de cama o en pacientes críticamente enfermos en las salas de reanimación. Actualmente el estudio con ultrasonidos se considera la modalidad de elección para la valoración del injerto renal ya que permite identificar y cuantificar la dilatación de la vía excretora, el infarto, las estenosis y trombosis vasculares mediante el empleo de las modalidades Doppler color, pulsado, y el contraste ecográfico. Sin embargo, los hallazgos ecográficos en la disfunción del injerto suelen inespecíficos (engrosamiento cortical, pérdida de la diferenciación córticomédular, aumento de los índices de resistencia) por lo que su diagnóstico resulta en muchas ocasiones complejo desde el punto de vista de la imagen.

La elastografía “*Shear Wave*” (SWE) es una nueva modalidad de diagnóstico que permite valorar la velocidad de propagación de un haz de ultrasonidos a través de un tejido, y secundariamente medir su rigidez tisular. Está aprobada por la FDA para la diferenciación de cirrosis del hígado sano y parece tener indicaciones prometedoras en el estudio de lesiones en la mama, el tiroides y el riñón nativo (7). La SWE se encuentra integrada en el propio aparato de ecografía, no siendo necesario incorporar ningún dispositivo o sonda específica para su realización. Su adquisición no se relaciona con la presión de la sonda sobre el paciente y a diferencia de otras modalidades de elastografía, permite realizar mediciones cualitativas y cuantitativas de la rigidez del órgano estudiado. Se trata de una técnica con menor variabilidad interoperador y más reproducible que el *Fibroscan* o la elastografía tipo *Strain*.

La biopsia es la herramienta diagnóstica de elección para categorizar la disfunción aguda o crónica del injerto renal en ausencia de patología o tratamiento que lo justifique (8). Se trata de una técnica invasiva con potenciales complicaciones como el hematoma, la hemorragia activa, la infección, el desarrollo de pseudoaneurismas o de fistulas arteriovenosas. Exige la suspensión de la anticoagulación y no está exenta de limitaciones, como son la obtención de muestras insuficientes, la variabilidad entre anatomopatólogos o la ausencia de clasificaciones internacionalmente aceptadas.

Necesitamos por tanto nuevas técnicas no invasivas que permitan la detección de la disfunción del injerto antes del desarrollo de manifestaciones clínico analíticas y cuando la afectación del parénquima sea todavía reversible.

La inflamación y la fibrosis túbulointersticial del trasplante renal conceptualmente condicionarían un incremento de su rigidez tisular, y secundariamente un aumento de los valores medios de SWE. Sin embargo, los distintos artículos publicados arrojan resultados contradictorios al respecto sin que exista actualmente consenso acerca de cuál es el papel de la SWE en el diagnóstico de la disfunción del injerto renal (9). Es por ello, con el fin de intentar esclarecer la posible utilidad de la SWE en esta población de pacientes, que se diseña este trabajo.

2). OBJETIVOS

Objetivo principal:

1. Estudiar si existe aumento de los valores medios de elastografía Shear Wave (SWE) en pacientes trasplantados renales que presentan aumento de los valores analíticos de creatinina en sangre.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar si existe relación entre los valores medios de SWE del injerto renal con los resultados de su biopsia (rechazo/otros).
2. Estudiar si existe relación entre el valor medio de SWE y el tipo de rechazo (celular/humoral).

3). MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseña un estudio prospectivo longitudinal y analítico que incluye de manera consecutiva a todos los pacientes trasplantados renales con deterioro de la función renal remitidos a la Sección de Ecografía para valoración desde Enero de 2018 hasta Septiembre de 2019 (21 meses) que iban a ser sometidos a biopsia del injerto (**casos**). Se incluyeron también a todos los pacientes consecutivos con injertos normofuncionantes (**controles**) remitidos a nuestra Sección para la realización de una ecografía del injerto como parte de su seguimiento rutinario.

3.a). SUJETOS A ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 16 años.
- Trasplante renal realizado en nuestro Centro.
- Injertos normofuncionantes (*controles*, si valor de creatinina en sangre < 2.2 mEq/dL).
- Pacientes con diagnóstico clínico de disfunción del injerto (*casos*) que iban a ser sometidos a biopsia (si valor de creatinina en sangre > 2.2 mEq/dL o elevación de creatinina >15% respecto a basales).

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 16 años.
- Trasplante renal realizado en otro centro.
- Trasplante de otros órganos concomitantes.
- Presencia de hidronefrosis o uropatía obstructiva.
- Presencia de estenosis (significativa o no significativa) de la arteria o de la vena renales.
- Presencia de trombosis vascular (total o parcial) de la arteria o vena renales.
- Diagnóstico de infarto renal (defecto de microvascularización objetivable en ecografía con contraste u otras técnicas de imagen).
- Diagnóstico clínico de necrosis tubular aguda.
- Colecciones superficiales o adyacentes al injerto.
- Cortical superficial del injerto situada a más de 5 cm. de profundidad.
- Patología médica concomitante o toxicidad medicamentosa que justifique el deterioro de la función renal del injerto.
- Ausencia de firma de consentimiento informado para realización de biopsia.
- Pacientes con diagnóstico clínico de disfunción del injerto que no iban a ser sometidos a biopsia.
- Paciente intubado o en estado crítico.

Este trabajo se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki.

3.b). EQUIPO DE ECOGRAFÍA

Todos los estudios fueron realizados con un ecógrafo Aplio 500 *Platinum* (Canon Medical Systems, Japan) con transductor *convex* (PVT-375BT) de baja frecuencia (3.5 MHz).

Se diseñó un programa específico en el aparato para la adquisición de SWE con ganancia con rango entre 70-85dB y caja de tamaño estándar (57 x 43mm) para todos los pacientes.

Se empleó gel estéril en pacientes con herida quirúrgica no cerrada (*Transonic Gel, Ref. G-15E, TELIC TAU*). En el resto de pacientes se empleó gel convencional (*Transonic Gel, TELIC TAU*).

Todos los casos incluidos en este estudio fueron estudiados por el mismo médico radiólogo especialista en ecografía con 10 años de experiencia.

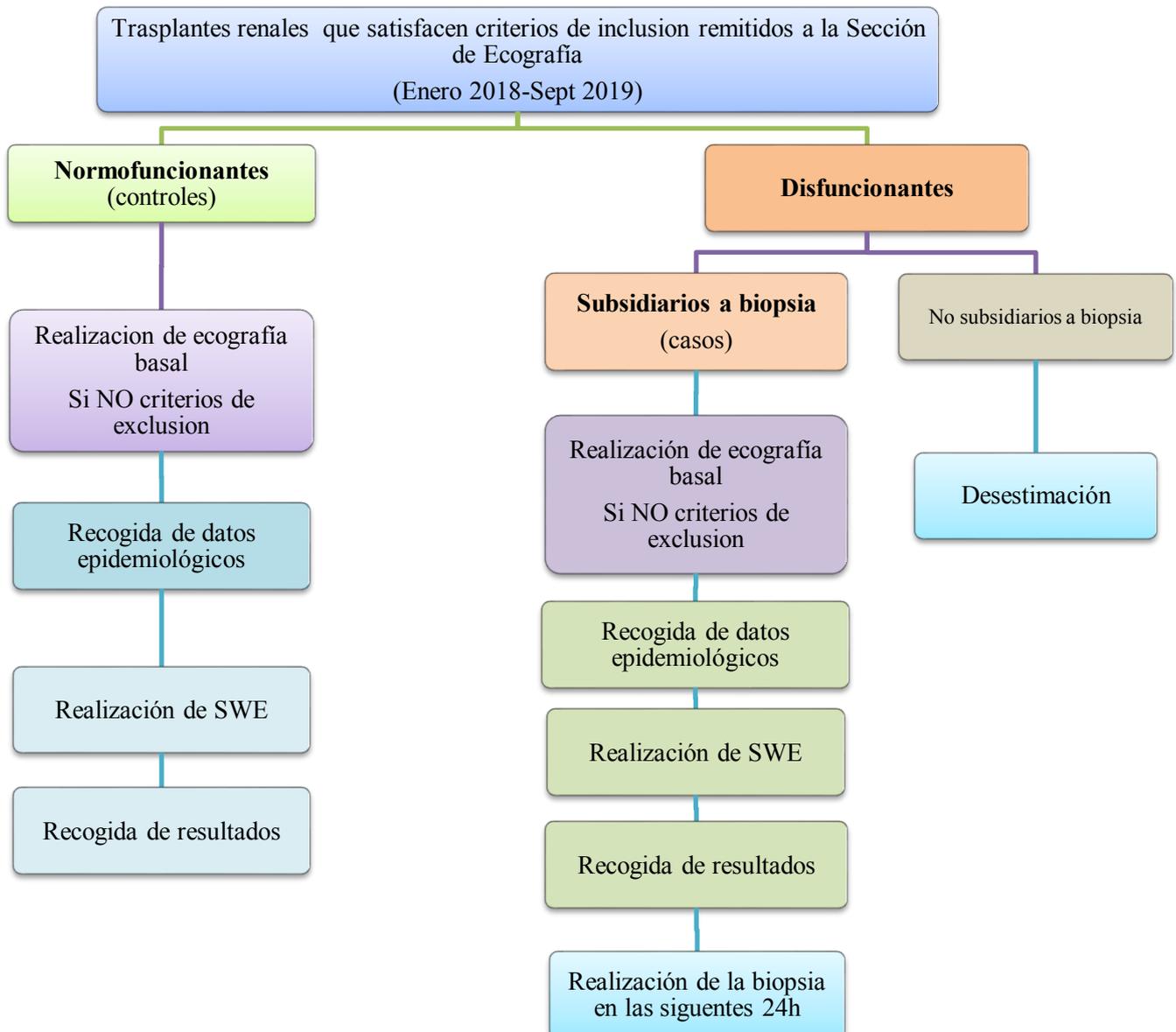
3.c). PROTOCOLO

En primer lugar se realizó una ecografía convencional del injerto en modo B, Doppler Color y Doppler pulsado para despistaje de patología vascular arterial y venosa, uropatía obstructiva, imágenes sugestivas de infarto o colecciones que contraindicaran la inclusión en el estudio (tabla 1).

A continuación se clasificó al paciente (como *caso* si era disfuncionante y candidato a biopsia o como *control* si era normofuncionante) y tras la recogida de los datos epidemiológicos se procedió al estudio de elastografía SWE tanto en los *casos* como en los *controles*.

En pacientes tributarios a biopsia (*casos*) se realizó dicho procedimiento en un plazo inferior a 24 horas tras la exploración ecográfica en el Servicio de Nefrología por sus facultativos.

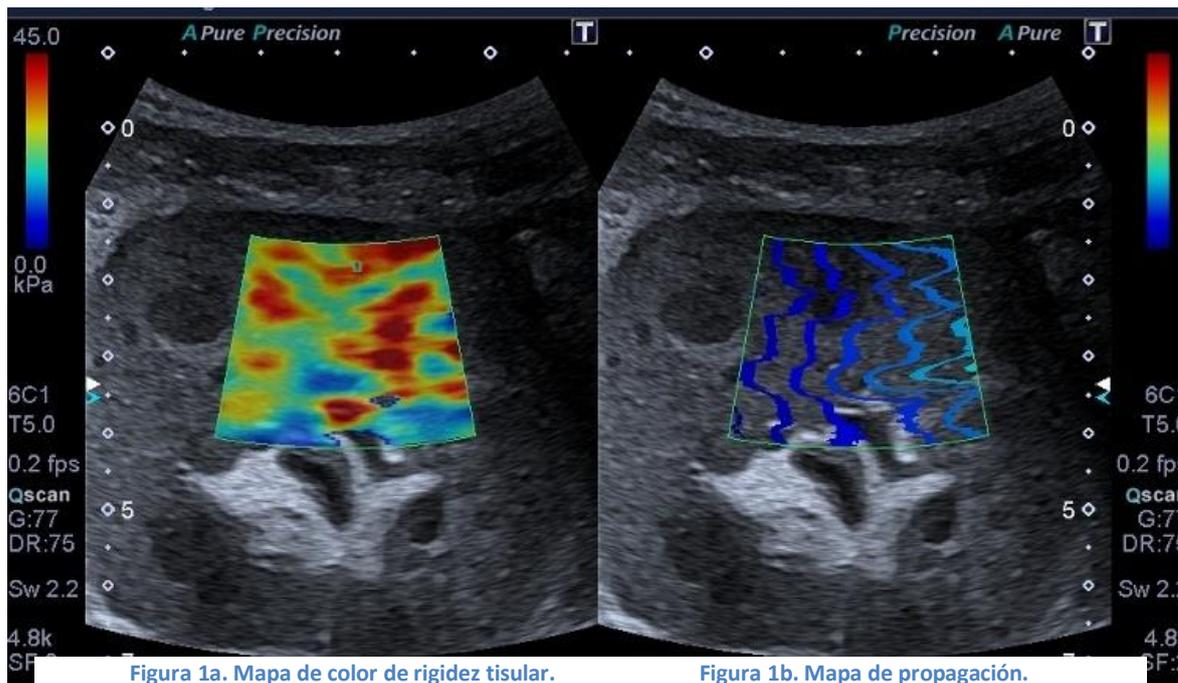
Tabla 1. Protocolo de estudio



3.d). TÉCNICA DE ADQUISICION DE SWE Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Una vez seleccionado el paciente como *caso* o como *control*, se procedió a la adquisición de SWE en el injerto renal siguiendo el siguiente protocolo:

- i. Colocación del paciente en decúbito supino con brazos flexionados a la altura de la cabeza.
- ii. Colocación de la sonda *convex* sobre superficie cutánea en la fosa iliaca (derecha o izquierda) a nivel del injerto renal.
- iii. Adquisición de un corte longitudinal del injerto para minimizar artefacto de anisotropía en modo B.
- iv. Activación del modo SWE en el ecógrafo y colocación de la caja de medición en la región cortical superficial a las pirámides medulares (a 3mm de profundidad de cápsula renal) en el polo inferior/medial del injerto de manera paralela al eje vertical.



- v. Realización de apnea durante 3 segundos por el paciente.
- vi. Adquisición de al menos 3 mapas de propagación tisular y sobre ellos realización de 7 medidas de rigidez (en Kilo Pascales, kPa) con el ROI predeterminado de tamaño “3” y que sean válidas (con IQR inferior al 30%, y ratio superior al 70%).

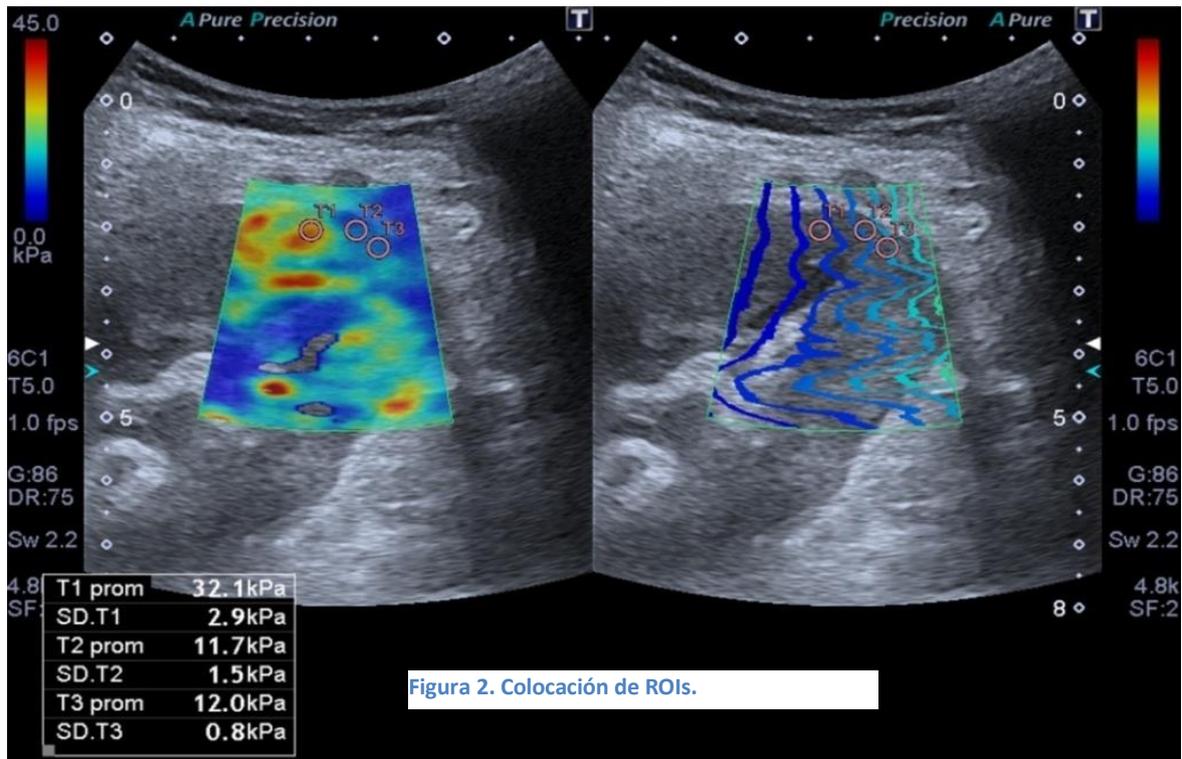


Figura 2. Colocación de ROIs.

vii. Obtención de la hoja de cálculo en el ecógrafo con todas las medidas de SWE así como su media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico.

	Speed[m/s]		Elasticity[kPa]		Depth[cm]
	Average	SD	Average	SD	
<input checked="" type="checkbox"/> 1	2.03	0.07	12.3	0.9	2.8
<input checked="" type="checkbox"/> 2	2.18	0.12	14.2	1.5	2.9
<input checked="" type="checkbox"/> 3	2.77	0.06	23.0	1.0	3.3
<input checked="" type="checkbox"/> 4	2.01	0.07	12.0	0.9	2.7
<input checked="" type="checkbox"/> 5	1.99	0.07	11.7	0.9	2.7
<input checked="" type="checkbox"/> 6	2.62	0.06	20.6	1.0	2.9
<input checked="" type="checkbox"/> 7	2.69	0.08	21.6	1.2	2.1
<input checked="" type="checkbox"/> 8	2.52	0.09	19.0	1.4	2.4
<input checked="" type="checkbox"/> 9	2.53	0.08	19.1	1.1	2.4
<input checked="" type="checkbox"/> 10	2.55	0.06	19.4	1.0	2.6
<input checked="" type="checkbox"/> 11	2.39	0.07	17.0	1.1	2.2
<input type="checkbox"/> 12	3.19	0.06	30.6	1.2	2.4
<input type="checkbox"/> 13	3.16	0.08	29.8	1.4	3.0

Figura3ª. Hoja de datos del ecógrafo.

Mean	2.05	12.5
SD	0.08	1.0
Median	2.02	12.1
IQR	0.11	1.4

Figura 3b. Cálculos automatizados del ecógrafo

viii. Incorporación de estos datos a la hoja de cálculo Excel que recoge los datos epidemiológicos.

- ix. Realización a continuación de la biopsia de la corteza del injerto a nivel polar medial (en y por el Servicio de Nefrología) en aquellos pacientes candidatos en un plazo inferior a 24 horas desde la adquisición de la SWE.
- x. Recogida y clasificación en tres grupos de los resultados de las biopsias:
 - a. Rechazo celular
 - b. Rechazo humoral
 - c. Otros:
 - i. Recidiva de proceso de base
 - ii. Lesión isquémica
 - iii. Nefropatía crónica del injerto
- xi. Realización de tests estadísticos.
- xii. Interpretación de los resultados.
- xiii. Valoración de la relación de los valores medios de SWE con:
 - a. Función renal (creatinina)
 - b. Resultados de la biopsia
 - c. Tipo de rechazo
- xiv. Obtención de conclusiones.

3.e). DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se configuró una tabla Excel protegida con contraseña exclusiva para este trabajo. En ella se incorporaron los siguientes datos epidemiológicos y de la ecografía y SWE de todos los pacientes incluidos:

- Número de Historia Clínica.
- Nombre completo.
- Edad (años).
- Sexo (mujer/varón).
- Fecha del estudio ecográfico y de la adquisición de SWE.
- Valores de creatinina en sangre en mEq/dL (analítica realizada el mismo día/24 horas posteriores al estudio ecográfico).
- Registro de los valores automatizados de SWE del ecógrafo.
- Fecha de realización de la biopsia.
- Resultado de la biopsia.

4). RESULTADOS

Se realizaron 17 biopsias (casos) de injertos renales entre Enero de 2018-Diciembre de 2019. En 2 pacientes no se obtuvieron medidas válidas de SWE y en 2 casos no se pudo obtener el informe de Anatomía Patológica por lo que el número final de casos recogidos fue de 13.

4.a). A continuación se exponen los resultados obtenidos en los CASOS:

Tabla 2. Número de CASOS

Total CASOS	17
Pacientes (casos) incluidos	13
Pacientes (casos) excluidos	4

Tabla 3. Epidemiología de los CASOS incluidos

CASOS INCLUIDOS	13
Sexo	5 hombres 8 mujeres
Rango de edad del receptor	27-78 años
Edad media receptor	55.2 años
Valor medio de creatinina	4.18mEq/dL
Valor medio de SWE	21.45 kPa (SD 0,6- 4,5)

Tabla 4. Resultados de la biopsia en los CASOS

RESULTADOS DE LA BIOPSIA	NÚMERO DE PACIENTES
Rechazo celular	6
Rechazo humoral	4
Otros	1 nefropatía crónica del injerto
	1 recidiva proceso de base
	1 lesión isquémica aguda
TOTAL	13

Tabla 5. Valores medios de SWE y resultados de la biopsia en los CASOS

Número de CASO	Valor de Cr (mEq/dL)	Valor medio de SWE (kPa)	RESULTADOS BIOPSIA
1	2,35	25	Rechazo celular
2	3,70	16,67	Rechazo humoral
3	3,55	12,7	Rechazo celular
4	3,15	14,7	Rechazo celular
5	8.41	17,97	Rechazo celular
6	5,01	24,05	Rechazo celular
7	4,31	25,10	Rechazo humoral
8	3,56	28,5	Rechazo humoral
9	2,42	11,45	Rechazo celular
10	3,1	24,1	Nefropatía crónica del injerto
11	4,05	8,7	Recidiva enfermedad Cambios inespecíficos
12	4,33	45,8	Tubulopatía isquémica aguda
13	1,53	23,3	Rechazo humoral

4.b). CONTROLES

Se recogieron 13 controles con injertos normofuncionantes.

Tabla 6. Epidemiología de los CONTROLES incluidos

CONTROLES INCLUIDOS	13
Sexo	8 hombres 5 mujeres
Rango de edad del receptor	26-72 años
Edad media receptor	49.3 años
Valor medio de creatinina	1.84mEq/L
Valor medio de SWE	13.73 kPa (SD 0,8-3,8)

Tabla 7. Valores medios de SWE en los CONTROLES

Número de CONTROL	Valor de Cr (mEq/dL)	Valor medio de SWE (kPa)
1	1,47	14,7
2	1,89	12,5
3	1,73	16,6
4	1,72	9,9
5	2,14	18,2
6	1,84	19
7	1,75	12,4
8	1,07	11,4
9	1.53	12,9
10	2,01	15,3
11	1,88	11
12	2,18	14,3
13	2,47	7,6

4.c). ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Mediante el empleo del programa informático SPSS (versión 19.0) se realizaron sendas pruebas U de Mann Whitney para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de creatinina y los valores medios de SWE entre los grupos de casos y controles (tablas 8 y 9).

Para los valores de creatinina, se obtuvieron rangos promedio superiores en el grupo de casos respecto al de controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($U=17$; $p=0,001$).

Tabla 8

Rangos				
	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Creatinina	Controles	13	8,31	108,00
	Casos	13	18,69	243,00
	Total	26		

Tabla 9

Estadísticos de contraste ^b	
	Creatinina
U de Mann-Whitney	17,000
Sig. asintót. (bilateral)	,001
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,000 ^a

a. No corregidos para los empates.
b. Variable de agrupación: Grupo

Asimismo, para los valores de SWE, también se obtuvieron rangos promedio superiores en el grupo de casos respecto al de controles, con significación estadística ($U=40$; $p=0,022$) (tablas 10 y 11).

Tabla 10

Rangos				
	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Elastografía Shear Wave	Controles	13	10,08	131,00
	Casos	13	16,92	220,00
	Total	26		

Tabla 11

Estadísticos de contraste ^b	
	Elastografía Shear Wave
U de Mann-Whitney	40,000
Sig. asintót. (bilateral)	,022
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,022 ^a
a. No corregidos para los empates.	
b. Variable de agrupación: Grupo	

Adicionalmente, se aplicó un coeficiente de correlación de Spearman para determinar si existía una asociación lineal entre los valores de creatinina y los de SWE, tomando un valor $r_s=0.269$ ($p=0.184$); no significativo.

No se consiguieron observar diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre los valores medios de SWE con el resultado anatomopatológico; ni entre los valores medios de SWE con el tipo de rechazo.

5). DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, los valores de creatinina y de rigidez tisular fueron significativamente superiores en pacientes con disfunción del injerto renal respecto al grupo control (pacientes trasplantados normofuncionantes). No obstante, los test estadísticos no demostraron asociación entre los valores de creatinina y rigidez del injerto, por lo que **los valores de SWE podrían ser un criterio cuantitativo independiente de la creatinina** en la predicción y diagnóstico del fracaso del injerto.

Por el contrario, no se ha demostrado relación entre los valores de SWE y los resultados de la biopsia, ni tampoco entre los valores de SWE y el tipo de rechazo; por lo que no podemos considerar a la SWE como una herramienta alternativa al estudio anatomopatológico.

Quedaría por definir qué valores o rango de cifras de SWE establecerían el punto de corte para el diagnóstico de disfunción del injerto. Este dato supondría una mejora en la selección de los casos candidatos a la biopsia y podría condicionar un seguimiento más estrecho de los pacientes con valores de SWE en el límite alto de la normalidad.

Como futura línea de investigación, proponemos un estudio adicional. Realizar un seguimiento estrecho de la cohorte de controles para detectar precozmente los cambios en los valores de SWE y su papel en la predicción del rechazo en aquellos sujetos que lo desarrollen. Esto es, un estudio híbrido en el que cada paciente (caso) disponga de valores propios de SWE previos al desarrollo de rechazo (control).

6). LIMITACIONES

Nuestro estudio incluye una muestra pequeña de pacientes por lo que únicamente obtuvimos significación estadística con una única variable. Planteamos una nueva investigación con una cohorte superior para minimizar el sesgo del tamaño de la muestra, y nueva correlación de otras variables que han quedado próximas a $p=0,05$.

Todas las exploraciones fueron realizadas por un único Radiólogo, no siendo posible estudiar la concordancia de esta técnica a nivel interobservador.

Por otro lado existe una falta de consenso entre los anatomopatólogos de nuestro centro a la hora de aplicar la clasificación de Bannf, por lo que no pudimos realizar comparaciones entre los valores de SWE y los resultados de la biopsia atendiendo a esta tipificación, que según algunos trabajos, podría ser positiva (10).

7). CONFLICTO DE INTERESES

No existe ninguna relación financiera o personal por parte de los autores con personas u organizaciones que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses en relación con esta memoria que se remite para optar a la 34ª Edición del Premio PHILIPS de Ultrasonografía.

9). BIBLIOGRAFÍA

1. Leong KG, Coombs P, Kanellis J. Renal transplant ultrasound: The nephrologist's perspective. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;18(4):134-142.
2. Early H, Aguilera J, Cheang E, McGahan J. Challenges and Considerations When Using Shear Wave Elastography to Evaluate the Transplanted Kidney, With Pictorial Review. *J Ultrasound Med*. 2017 Sep;36(9):1771-1782.
3. Goldberg RJ, Weng FL, Kandula P. Acute and Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients. *Med Clin North Am*. 2016 May;100(3):487-503.
4. Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Nefrol Latinoam*. 2017;14(4):119-130.
5. Jehn U, Schuette-Nuetgen K, Kentrup D, Hoerr V, Reuter S. Renal Allograft Rejection: Noninvasive Ultrasound- and MRI-Based Diagnostics Contrast Media Mol Imaging. 2019 Apr 10;2019:3568067.
6. Kim BJ, Kim CK, Park JJ . Non-invasive evaluation of stable renal allograft function using point shear-wave elastography. *Br J Radiol*. 2018 Jan;91(1081):20170372.
7. Evans A, Whelehan P, Thomson K et al. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors. *Radiology*. 2012;263(3):673–677.
8. Lee J, Oh YT, Joo DJ, et al. Acoustic radiation force impulse measurement in renal transplantation: a prospective, longitudinal study with protocol biopsies. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:e1590.
9. Bolboacă SD, Elec FI, Elec AD, Muntean AM, Socaciu MA, Iacob G et al. Shear-Wave Elastography Variability Analysis and Relation with Kidney Allograft Dysfunction: A Single-Center Study. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Jan 13;10(1).
10. Grenier N, Poulain S, Lepreux S, et al. Quantitative elastography of renal transplants using SuperSonic shear imaging: a pilot study. *Eur Radiol*. 2012; 22:2138–2146.