

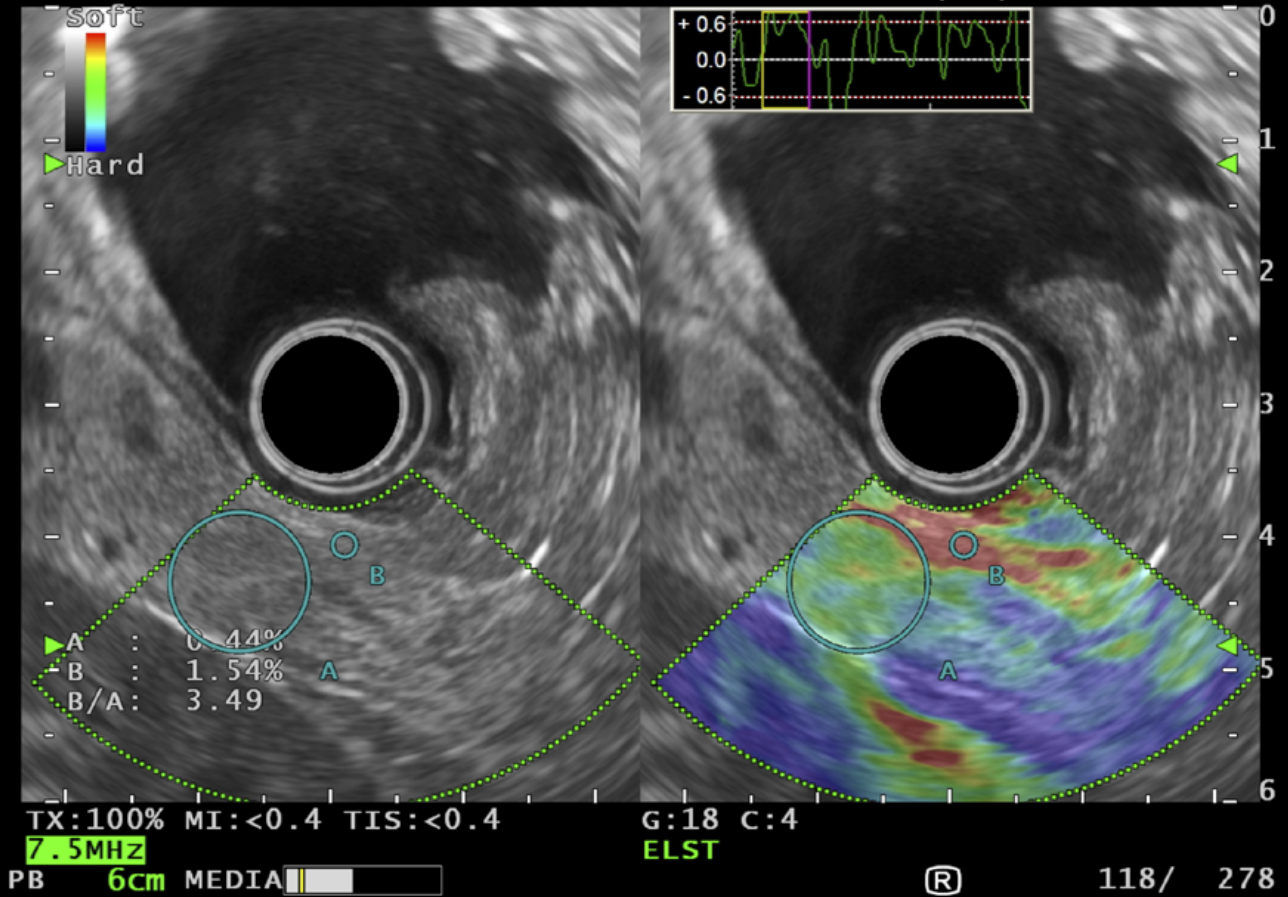


Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# UTILITAT DE L'ELASTOGRAFIA MITJANÇANT L'ECOENDOSCÒPIA EN EL DIAGNÒSTIC DE LA PANCREATITIS CRÒNICA

Tesi Doctoral  
Miquel Masachs Peracaula

Departament de Cirurgia

2021





Universitat Autònoma  
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA  
PLA DE RECERCA

PROGRAMA DE DOCTORAT DE CIRURGIA I  
CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES RD 99/2011

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

NOM I COGNOMS: MIQUEL MASACHS PERACAUULA  
DNI/NIE/PASSAPORT: 77915086X  
CORREU-E: miquelmasachs@gmail.com

**Títol del projecte**

UTILITAT DE L'ELASTOGRAFIA MITJANÇANT L'ECOENDOSCÒPIA EN EL  
DIAGNÒSTIC DE LA PANCREATITIS CRÒNICA

**LÍNIA DE RECERCA (ÀREA DE CONEIXEMENT):**  
Endoscòpia digestiva (cirurgia)

**DIRECTOR 1:**  
Oscar González López

**DIRECTOR 2:**  
José María Balibrea Del Castillo

**DIRECTOR 3:**  
Manel Armengol Carrasco

**TUTOR:**  
Manel Armengol Carrasco



**Dedicada a:**

Als meus pares, Carme i Miquel, pels valors que m'han transmès de ben petit.

A la memòria dels meus avis, Teresa i Ramona, Lluís i Josep per tota l'estimació rebuda, per recordar-me qui sóc i d'on vinc.

Al meu germà Xavier, per ser-hi sempre.

A les meves filles, Alba i Júlia per donar-me la força necessària per començar i acabar aquest projecte.

A l'Anna, per entendre'm i agrair que tolerés els meus estudis amb paciència infinita.



# AGRAÏMENTS

---

Aquesta Tesi Doctoral és fruit del suport i recolzament rebut de varies persones que, cadascú a la seva manera, m'han ajudat a dur a terme aquest projecte amb entusiasme, motivació i, per damunt de tot, amb moltes ganes d'aprendre.

Primer de tot, donar les gràcies als directors de la Tesi:

- Al Dr. Oscar González López, per confiar amb mi, amb el seu recolzament, els seus consells i el sentit pràctic en tractar els problemes han sigut fonamentals durant la tesi.
- Al Dr. José María Balibrea Del Castillo, el seu tarannà científic, el seu recolzament i consells durant la tesi.
- Al Dr. Manel Armengol Carrasco, per la seva ajuda acadèmica, accessibilitat, el seu esperit crític i constructiu.

Tot i no dirigir-me la tesis vull agrair tota la feinada, el suport i la rigorositat del Dr. Marc Beisani Pellissé per tirar endavant aquest projecte. Per la seva generositat acadèmica i intel·lectual. Moltes gràcies per la paciència i comprensió durant aquesta llarga etapa.

A les persones que van confiar amb mi i amb el seu aprenentatge i vitalitat m'he format com a endoscopista:

- Al Dr. Josep Ramon Armengol Miró, per oferir-me l'oportunitat d'aprendre endoscòpia al seu costat, ajudar-me i confiar en mi. Per la seva generositat i per transmetre tota la seva saviesa. Del 2010 al 2019 he tingut l'oportunitat d'assistir cada any al congrés internacional intervencionista gastrointestinal que es realitza a Seul (Korea) acompanyant el Dr. Armengol. Una gran experiència científica i vivencial que m'ha ajudat a madurar com a persona i professionalment.



- Al Dr. Joan Dot Bach, per creure en mi, sempre he tingut el seu recolzament. Per tota l'endoscòpia que m'ha ensenyat tots aquests anys i la seva veritable amistat.
- Al Dr. Monder Abu-Suboh Abadia que sempre m'ha ofert generosament els seus coneixements en el món de l'endoscòpia i l'aprenentatge de l'ecoendoscòpia. Amic i company. Aprenentatge i rigor en ecoendoscòpia. Compartir els anys de doctorands i acabar aquest projecte ambdós amb la tesis doctoral.
- Al Dr. Jordi Armengol Bertrolí amic i company. Moltes gràcies pel teu suport, respecte i confiança rebuda sempre.

Als companys de feina del servei d'endoscòpia del Hospital Vall Hebron per l'ajuda i confiança en tot aquest temps; Anna Benages, Mario Pascasio, Marc Pigrau, Jorge Guevara, Lola Castillo.

A la Maria Àngels Milà, per l'entusiasme que ens transmetia quan vam iniciar el projecte de tesis, la força de treball i la perseverança "ja saps que et toca peque". Moltes gràcies per tot.

Per l'eficiència, capacitat de treball i gestió que teniu tot el personal d'infermeria d'endoscòpia; Carolina Clavera, David Suarez, Rosa Val, Montse Víctor i Carme Carballo i auxiliars d'infermeria, Carme Martí, Montse Martí, Núria Sanchez i Esther Martí.

Al servei d'anestesiologia, a tots els anestesiològs que sempre han ajudat, per la paciència immensa en la corba d'aprenentatge d'un endoscopista o en una nova tècnica endoscòpica.

Als amics d'Amer, tot i la distància, per ser-hi sempre.

Agraïment a tota la família en especial a l'Anna, l'Alba i la Júlia, al papa, la mama i en Xavier.





	<b>ABREVIATURAS</b>
	<b>TABLAS</b>
	<b>FIGURAS</b>
	<b>RESUMEN</b>
<b>29</b>	<b>1. INTRODUCCIÓN</b>
<b>31</b>	1.1. PANCREATITIS CRÓNICA
<b>48</b>	1.2. ECOENDOSCOPIA
<b>54</b>	1.3. ELASTOGRAFÍA
<b>67</b>	1.4. CLASIFICACIÓN DE ROSEMONT; CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA PC
<b>75</b>	<b>2. SITUACIÓN ACTUAL. JUSTIFICACIÓN TESIS</b>
<b>79</b>	<b>3. HIPÓTESIS</b>
<b>83</b>	<b>4. OBJETIVOS</b>
<b>87</b>	<b>5. PACIENTES I MÉTODO</b>
<b>89</b>	5.1. TIPO DE ESTUDIO
<b>89</b>	5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN
<b>90</b>	5.3. PROCEDIMIENTO ENDOSCOPICO
<b>91</b>	5.4. VARIABLES A ESTUDIO
<b>94</b>	5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
<b>97</b>	<b>6. RESULTADOS</b>
<b>99</b>	6.1 Población del estudio
<b>103</b>	6.2. EUS-EG cualitativa
<b>110</b>	6.3. EUS-EG cuantitativa
<b>125</b>	<b>7. DISCUSIÓN</b>
<b>139</b>	<b>8. CONCLUSIONES</b>
<b>143</b>	<b>9. ANEXO</b>
<b>147</b>	<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>



## ABREVIATURAS

<b>EUS:</b>	ecoendoscopia digestiva.
<b>EUS-EG:</b>	elastografía mediante EUS
<b>EUS-EG cualitativa</b>	elastografía cualitativa mediante EUS
<b>EUS-EG cuantitativa</b>	elastografía cuantitativa mediante EUS
<b>SR:</b>	“strain ratio” o coeficiente de tensión o elasticidad
<b>CEUS:</b>	contraste mediante EUS.
<b>CEHMI-EUS:</b>	contraste mejorado EUS de alto índice mecánico
<b>PC:</b>	pancreatitis crónica
<b>EUS-PAAF:</b>	punción aspiración con aguja fina guiada por EUS
<b>PAAF:</b>	punción aspiración con aguja fina
<b>US:</b>	ecografía transabdominal
<b>CPRE:</b>	colangio pancreatografía retrógrada endoscópica
<b>RM</b>	resonancia magnética
<b>CPRM:</b>	colangio pancreatografía por resonancia magnética
<b>TC:</b>	tomografía computerizada
<b>s-CPRM:</b>	secretina dinámica mediante colangio pancreatografía por resonancia magnética
<b>TNM:</b>	clasificación estadiaje neoplasias
<b>ROI:</b>	región de interés o estudio
<b>IPE:</b>	insuficiencia pancreática exocrina
<b>CFA:</b>	coeficiente de absorción de grasas
<b>DM:</b>	diabetes mellitus
<b>DM-PC:</b>	diabetes secundaria a la PC
<b>GPA:</b>	glucemia plasmática en ayunas
<b>TIGAR-0:</b>	sistema de clasificación etiológica de la PC
<b>AUC:</b>	área bajo la curva ROC
<b>S:</b>	Sensibilidad
<b>E:</b>	Especificidad
<b>VPP:</b>	Valor predictivo positivo
<b>VPN:</b>	Valor predictivo negativo
<b>FN:</b>	Falsos negativos
<b>FP:</b>	Falsos positivos
<b>PAI:</b>	Pancreatitis autoinmune
<b>IPE:</b>	Insuficiencia pancreática exocrina
<b>CFA:</b>	coeficiente de absorción grasa
<b>PDAC:</b>	Adenocarcinoma ductal de páncreas



## TABLAS

- 34 **Tabla 1.** Factores etiológicos / de riesgo de pancreatitis crónica basado en la clasificación TIGAR-O.
- 44 **Tabla 2.** Clasificación de Cambridge para la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- 44 **Tabla 3.** Clasificación de Cambridge adaptada a la Ecoendoscopia
- 45 **Tabla 4.** Clasificación de Cambridge adaptada a Tomografía o Colangio Resonancia magnética
- 45 **Tabla 5.** Clasificación de Manchester
- 45 **Tabla 6.** Sistema ABC (Ramesh, modificado según Büchler)
- 46 **Tabla 7.** Criterios de diagnóstico de pancreatitis crónica M-ANNHEIM
- 68 **Tabla 8.** Hallazgos EUS parenquimatosos de PC
- 69 **Tabla 9.** Hallazgos EUS ductales de la PC
- 72 **Tabla 10.** Correlación de las imágenes EUS de la PC con los hallazgos histológicos.
- 73 **Tabla 11.** Clasificación de la pancreatitis crónica según los criterios de Rosemont
- 99 **Tabla 12.** Motivo de Estudio EUS
- 101 **Tabla 13.** Criterios mayores y menores de la clasificación de Rosemont para clasificar los diferentes grados de PC
- 102 **Tabla 14.** Características demográficas de la población del estudio
- 103 **Tabla 15.** Resultados de la EUS-EG cualitativa del páncreas.
- 105 **Tabla 16.** Análisis comparativo de la EUS-EG cualitativa del páncreas en los diferentes grupos
- 109 **Tabla 17.** Cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la EUS-EG cualitativa.
- 111 **Tabla 18.** Resultado de la EUS-EG cuantitativa del páncreas
- 122 **Tabla 19.** Cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la EUS-EG cuantitativa para las diferentes agrupaciones de diagnósticos según Rosemont (Grado 1: páncreas normal; Grado 2: páncreas indeterminado para PC; Grado 3: páncreas sugestivo de PC; Grado 4: compatible con PC).





## FIGURAS

- 37** **Figura 1.** Paciente con antecedentes de una malformación en la unión biliopancreática que presenta pancreatitis de repetición.
- 39** **Figura 2.** Paciente con antecedentes de una malformación en la unión biliopancreática que presenta pancreatitis de repetición.
- 41** **Figura 3.** A. EUS en modo B en cuerpo de páncreas.
- 48** **Figura 5.** El equipo utilizado era un ecoendoscopio radial 160 de Olympus (GF-UE 160) y una sonda EUS radial (EVIS-ME2 Olympus PREMIER PLUS)
- 50** **Figura 6.** A. La ecoendoscopia mediante EUS lineal visualiza una lesión hipoeicoica, con márgenes mal de definidos, heterogénea de 32 mm. de diámetro. B. La imagen muestra una punción con aguja guiada por ecoendoscopia (EUS-PAAF) de la lesión descrita en la imagen A. La citología diagnosticó un adenocarcinoma ductal de páncreas.
- 53** **Figura 7.** EUS-EG cualitativa. En la imagen de la izquierda muestra EUS en modo B en cuerpo de páncreas. En la derecha vemos un ejemplo de EUS-EG cualitativa en la cabeza de páncreas. Muestra un patrón heterogéneo de predominio verde con zonas mixtas ( amarillas / azules).
- 54** **Figura 8 A.** La ecoendoscopia mediante EUS radial visualiza una lesión hipoeicoica, con márgenes bien definidos, en cola de páncreas. B. Se administra contraste endovenoso durante la realización de la EUS (CEUS) y a los 16 segundos de la administración la lesión capta contraste. C. Se visualiza el aumento de captación de contraste a los 24 segundos de su administración. D. A los 41 segundos la misma captación. Se orientó como una lesión hipercaptante que podría corresponder a un Tumor neuroendocrino.
- 56** **Figura 9.** La ecoendoscopia mediante EUS radial visualiza una lesión hipoeicoica en cuerpo de páncreas. La EUS-EG cualitativa muestra los diferentes valores de elasticidad (en una escala de 1-255) están marcados con diferentes colores donde las áreas de los tejidos duros se muestran en azul oscuro, las áreas de tejido intermedio en verde, amarillo y partes de tejido blando en rojo.
- 60** **Figura 10.** EUS-EG cualitativa. En la imagen de la izquierda muestra EUS en modo B en cuerpo de páncreas. En la derecha vemos un ejemplo de EUS-EG cualitativa en la cabeza de páncreas. Muestra un patrón heterogéneo de predominio verde con zonas mixtas ( amarillas / azules).

- 61** **Figura 11.** EUS-EG cuantitativa. Se seleccionan dos áreas, el área A representa el área de la lesión objetivo, incluyendo la mayor área posible de la lesión. El área B se refiere a un área de referencia blanda (roja) fuera del área bajo investigación, siendo la pared del intestino la mejor opción para seleccionar. El cociente  $B / A$  (relación de deformación o "strain ratio") es la medida de la evaluación elastográfica cuantitativa. En la imagen A calculamos el "strain ratio" en cuerpo de páncreas  $B/A = 5.32$ . Imagen B en cabeza de páncreas el "strain ratio" es de 2.58.
- 63** **Figura 12.** Aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de páncreas normal. A. EUS en modo B en cuerpo de páncreas. EUS-EG cualitativa cola (B), cuerpo (C) y cabeza(D) de páncreas presentan un patrón homogéneo de predominio verde. EUS-EG cuantitativa cola de páncreas SR 2.18. EUS-EG cuantitativa cuerpo de páncreas SR 2.97. EUS-EG cuantitativa cabeza de páncreas SR 2.19.
- 64** **Figura 13.** Ejemplo aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de Pancreatitis crónica indeterminada A. EUS cola de páncreas muestra pared del conducto de wirsung hiperecoico en más del 50% en cuerpo y cola, ramas secundarias dilatadas. B. EUS-EG cualitativa cola de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules /amarillas). EUS-EG cuantitativa cola de páncreas; cálculo del strain ratio en cola de páncreas  $B/A = 4.71$ . C. Ecoendoscopia cuerpo de páncreas; Estrías ( líneas hiperecoicas de 3 mm o más en al menos 2 direcciones de planos diferentes ). EUS-EG cualitativa cuerpo de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules / amarillas). EUS-EG cuantitativa cola de páncreas; cálculo del strain ratio en cola de páncreas  $B/A = 4.49$ . D. EUS cabeza de páncreas. EUS-EG cualitativa cabeza de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules / amarillas). EUS-EG cuantitativa cola de páncreas; cálculo del strain ratio en cola de páncreas  $B/A = 3.67$ .
- 65** **Figura 14.** Ejemplo de la aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de Pancreatitis crónica consistente. A. Ecoendoscopia cola de páncreas muestra lobularidad difusa del parénquima B. EUS-EG cualitativa cola de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules /amarillas). EUS-EG cuantitativa cola de páncreas; cálculo del SR,  $B/A = 10.06$ . C. EUS-EG cualitativa cuerpo de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules /amarillas). EUS-EG cuantitativa cuerpo de páncreas; cálculo del SR,  $B/A = 8.64$ . D. EUS-EG cualitativa cabeza de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules /amarillas). EUS-EG cuantitativa cabeza de páncreas; cálculo del SR,  $B/A = 3.55$ .

- 66 **Figura 15.** Ejemplo de EUS-EG cualitativa y EUS-EG cuantitativa en un tumor pancreático. La EUS muestra un tumor en cola de páncreas; una masa hipocóica, heterogénea, de 40 mm. con márgenes mal definidos. La EUS EUS-EG cualitativa muestra un patrón heterogéneo azul con ligeras líneas verdes. La EUS-EG cuantitativa cálculo del SR  $B/A = 19.86$ . Se efectuó punción guiada por EUS con aguja de 22 gauge y la anatomía patológica resultó Adenocarcinoma ductal de páncreas.
- 70 **Figura 16.** Hallazgos EUS de consenso de Rosemont para el diagnóstico de PC. A. Imagen ecoendoscópica de la cabeza de páncreas que muestra un páncreas normal. B. Focos hiperecóticos parenquimatosos con sombra acústica. Criterio Mayor A C. Lobularidad difusa del páncreas (3 o más lóbulos contiguos) Criterio Mayor B D. Dilatación de wirsung y cálculo en su interior. Criterio Mayor A .D1:dilatación wirsung 4.8 mm. D2: colédoco 6.3 mm. E. Focos hiperecóticos sin sombra acústica posterior Criterio Menor F. Quiste pancreático Criterio Menor G. Estrías (líneas hiperecóticas de 3 mm o más en al menos 2 direcciones de planos diferentes) Criterio Menor H. Conducto de wirsung dilatado, 3.6 mm en cuerpo de páncreas Criterio Menor I. Pared del conducto de wirsung hiperecótico en más del 50% en cuerpo y cola Criterio Menor.
- 93 **Figura 17.** EUS-EG cualitativa. En la imagen de la izquierda se muestra la EUS en modo B y la imagen de la derecha podemos ver un ejemplo de elastografía cualitativa en la cabeza de páncreas. Muestra un patrón heterogéneo de predominio verde con zonas mixtas (amarillas / azules).
- 94 **Figura 18.** EUS-EG cuantitativa. La imagen muestra la aplicación de la EUS-EG cuantitativa en la cola de páncreas. Calculamos el SR en cola de páncreas  $B/A = 2.89$ .
- 104 **Figura 19.** Distribución de los patrones obtenidos en la EUS-EG cualitativa en función de los diferentes grados de PC según la clasificación de Rosemont. Grado 1: diagnóstico de páncreas normal. Grado 2: Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3: Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4: Diagnóstico consistente de PC. \*  $p < 0.0001$ .
- 105 **Figura 20.** Esquema de comparaciones de forma agrupada de los grados de la escala de Rosemont.
- 105 **Figura 21.** Distribución agrupada del grado 1 vs los grado  $\geq 2$  de los patrones obtenidos en la EUS-EG cualitativa. \*  $p < 0.0001$ .
- 106 **Figura 22.** Distribución agrupada de los grado  $\leq 2$  vs los grado  $\geq 3$  de los patrones obtenidos en la EUS-EG cualitativa. \*  $p < 0.0001$ .

- 107** **Figura 23.** Distribución agrupada de los grado  $\leq 3$  vs el grado 4 de los patrones obtenidos en la EUS-EG cualitativa. \*  $p < 0.0001$ .
- 111** **Figura 24.** Análisis descriptivo de las variables EUS-EG cuantitativa en función de los grados de PC representado con diagramas de cajas. Grado 1; diagnóstico de Páncreas Normal según los criterios de Rosemont. Grado 2; Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3; Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4; Diagnóstico consistente de PC. \*\*  $p < 0.0001$ , \*  $p < 0.003$ .
- 112** **Figura 25.** Análisis descriptivo de las de las variables EUS-EG cuantitativa en función de los grupos de PC representado con histogramas. Grado 1; diagnóstico de Páncreas Normal según los criterios de Rosemont. Grado 2; Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3; Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4; Diagnóstico consistente de PC.
- 113** **Figura 26.** Esquema de comparaciones de forma agrupada de los grados de la escala de Rosemont.
- 113** **Figura 27.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre grado 1 vs los grados  $\geq 2$  representado con diagrama de cajas. Grado 1; Páncreas Normal. Grado  $\geq 2$  ( Indeterminado, Sugestivo y Consistente para diagnóstico de PC). \*  $p < 0.0001$ .
- 114** **Figura 28.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre grado 1 vs los grados  $\geq 2$  representado con histogramas. grado 1 (Páncreas Normal). Grados  $\geq 2$  ( Indeterminado, Sugestivo y Consistente con diagnóstico de PC).
- 115** **Figura 29.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre los grados  $\leq 2$  vs los grados  $\geq 3$  representado con diagrama de cajas. Grado  $\leq 2$  ( Grupo Páncreas Normal y Indeterminado para PC). Grado  $\geq 3$  ( grupo Sugestivo y Consistente con diagnóstico de PC). \*  $p < 0.0001$
- 116** **Figura 30.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre los grados  $\leq 2$  vs los grados  $\geq 3$  representado con histogramas. Grado  $\leq 2$  ( Páncreas normal o Indeterminado para PC). Grado  $\geq 3$ . ( Sugestivo y Consistente con diagnóstico de PC).
- 117** **Figura 31.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre los grados  $\leq 3$  vs el grado 4 representado con diagrama de caja. Grado  $\leq 3$  ( Páncreas Normal, Indeterminado y Sugestivo para PC). Grado 4 ( Consistente con diagnóstico de PC). \*  $p < 0.0001$ .

- 118** | **Figura 32.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre los grados  $\leq 3$  vs el grado 4 representado con histogramas. grado  $\leq 3$  ( Grupo Páncreas Normal, Indeterminado y Sugestivo para PC). Grado 4 ( Consistente con diagnóstico de PC).
- 120** | **Figura 33.** Curvas ROC. Curva ROC Grado 1 vs grado  $\geq 2$ . Se ha calculado el Área Bajo la Curva (AUC) de la curva ROC que es de 0.86 y el mejor punto de corte según AUC es 3.08. Curva ROC en los grados  $\leq 2$  vs los grados  $\geq 3$ . Se ha calculado el Área Bajo la Curva (AUC) de la curva ROC que es de 0.82 y el mejor punto de corte según AUC es 3.77. Curva ROC en los grados  $\geq 3$  vs el grado 4. Se ha calculado el Área Bajo la Curva (AUC) de la curva ROC que es de 0.77 y el mejor punto de corte según AUC es 3.77.



## **INTRODUCCIÓN**

La sospecha diagnóstica de pancreatitis crónica (PC) se llega por una conjunción de datos clínicos, métodos de imagen y / o pruebas funcionales. El diagnóstico de PC mediante pruebas de imagen se basa en los cambios morfológicos de la glándula que suelen ser muy evidentes en sus fases avanzadas, pero difíciles de detectar en los estadios iniciales. La ecoendoscopia (EUS) es una técnica útil en el diagnóstico de PC porque nos permite identificar los cambios parenquimatosos y ductales del páncreas. Los criterios de Rosemont se han propuesto para establecer los diferentes grados de PC mediante EUS. La elastografía mediante EUS (EUS-EG) es una nueva prueba de imagen que nos permite establecer diferencias de dureza o rigidez entre el tejido enfermo y el tejido normal. Para llegar al diagnóstico final de PC el patrón de referencia es la histología. No tenemos una prueba estándar radiológica para el diagnóstico de PC, las exploraciones del páncreas mediante la EUS o la CPRM nos pueden ayudar a definir. La imagen obtenida con la EUS-EG nos da un índice de elasticidad de los tejidos y esto podría estar relacionado con los hallazgos histopatológicos. La EUS-EG podría aumentar el rendimiento diagnóstico de la EUS, nos podría clasificar los grados de PC.

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis que se ha propuesto en este estudio es que la información obtenida mediante EUS-EG es útil para el diagnóstico y clasificación de la PC.

## **OBJETIVOS**

Evaluar la eficacia de la EUS-EG cualitativa y la EUS-EG cuantitativa como tests diagnósticos y clasificatorios para la PC.



## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Valorar la sensibilidad y la especificidad de los resultados obtenidos mediante EUS-EG cualitativa y de los resultados obtenidos mediante EUS-EG cuantitativa para el diagnóstico y la clasificación de la PC de acuerdo con los grupos definidos por los criterios de Rosemont.

## MÉTODO

Se diseñó un estudio retrospectivo y unicéntrico en el *Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona* para evaluar el diagnóstico y estadificación de PC mediante EUS y EUS-EG cualitativa y cuantitativa. Para ello se utilizaron la información recogida en la base de datos prospectiva del servicio de aquellos pacientes a los que se había realizado una EUS diagnóstica entre el periodo mayo 2014 a julio de 2018. De cada paciente se recogieron la edad, sexo, hábito tabáquico y el consumo de alcohol, así como el motivo de exploración de la realización de la EUS diagnóstica del tracto gastrointestinal alto. Se examinaba minuciosamente el parénquima pancreático y los conductos pancreáticos para identificar posibles cambios que sugirieran PC tanto con EUS convencional como con EUS-EG. La EUS-EG consiste en la detección de diferentes grados de elasticidad dentro de la imagen en modo B representados con diferentes colores. Tenemos 2 formas de analizar la EUS-EG. La EUS-EG cualitativa y la EUS-EG cuantitativa. En la EUS-EG cualitativa se consigue un patrón de colores. Las áreas de los tejidos duros se muestran en azul oscuro, las áreas de tejido medio-duros en azul-verde, las áreas de tejido intermedio en verde o amarillo y las partes de tejido blando en rojo. Para analizar la EUS-EG cualitativa clasificamos los pacientes en 2 patrones; un patrón homogéneo predominante verde y un patrón heterogéneo verde con áreas mixtas (amarillo y azul ). La EUS-EG cuantitativa es un cálculo que se basa en la imagen EUS-EG cualitativa obtenida. Se seleccionan dos áreas (A y B), el área A representa el área de páncreas objetivo. El área B se refiere a un área de referencia blanda (roja) fuera del área bajo investigación. El cociente  $B / A$  ( relación de deformación o "strain ratio") es la medida de la evaluación EUS-EG cuantitativa.

## RESULTADOS

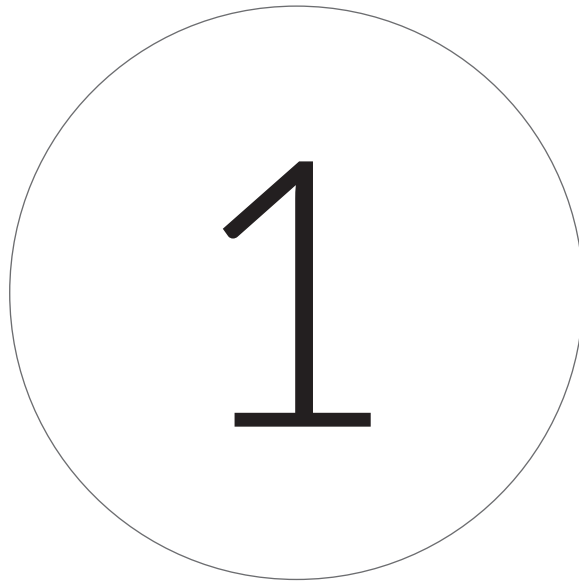
Se incluyeron 163 pacientes que consultaron para la realización de una EUS diagnóstica al servicio de endoscopias del *Hospital Universitario Vall d'Hebron* de Barcelona. La clasificación de la población del estudio según los criterios de Rosemont fue 53 pacientes en Grado 1 o diagnóstico de páncreas normal, 50 pacientes en Grado 2 o diagnóstico indeterminado, 27 pacientes en Grado 3 o diagnóstico sugestivo de PC y 33 pacientes en grado 4 o diagnóstico consistente con PC. De los 163 pacientes había 103 mujeres y 60 hombres. Había más hombres en el grado 4 y más mujeres en los 3 grados restantes. Se encontraron diferencias significativas en los diferentes grados. En la variable edad, con una media de 60.6 años los 4 grados son similares, sin diferencias estadísticamente significativas. En el grado 4 la variable consumo de alcohol fue superior con diferencias significativas en los diferentes grados estudiados. En la variable fumador se registraron más fumadores en el grados 3 y 4 con diferencias significativas en los diferentes grados estudiados. Al realizar la EUS-EG cualitativa el patrón heterogéneo fue el más frecuente, encontrándose en 116 pacientes (71%). El patrón homogéneo fue predominante en el grado 1 (páncreas normal), observándose en el 75.5% de los pacientes de dicho estadio. Además, el 85% de todos los casos con patrón homogéneo correspondieron al grado 1. En cambio, el patrón heterogéneo fue el más frecuente en los grados 2, 3 y 4 observándose en el 88%, 100% y 97% de los pacientes, respectivamente. El 89% de los casos que presentaron un patrón heterogéneo correspondían a alguno de estos tres grados. Al comparar la distribución de los patrones obtenidos en los diferentes grados, se encontraron diferencias significativas entre el grado 1 y el resto de grados ( $p < 0.0001$ ), pero no en los demás. Al comparar los resultados de forma agrupada, los pacientes con grado 1 versus aquellos con grado mayor de 1, los pacientes con grado 1 o 2 versus aquellos con grado 3 o 4 y los pacientes con grados del 1 al 3 versus aquellos con grado 4 este análisis se observó que la distribución de patrones era significativamente diferente en todos los casos ( $p < 0.0001$ ), siendo el patrón heterogéneo siempre más frecuente en las agrupaciones de grados superiores.

A partir de estos resultados concluimos que la EUS-EG cualitativa es un buen test diagnóstico para la PC. Un patrón heterogéneo diagnostica la PC con una S 94%, E 75%, VPP 89% y VPN 85%. La EUS-EG cualitativa discrimina claramente entre páncreas normal y el resto de grupos pero no entre los diferentes grados de consistente, sugerente e indeterminado para PC. Un patrón homogéneo verde diferencia cuando se trata de un páncreas normal y un patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules, amarillas) cuando se trata de cambios en el parénquima compatibles con PC. El patrón heterogéneo ofrecía una S del 98% y E 45% para detectar pacientes con páncreas sugestivo o consistente con PC y una S del 97% y E del 35% para detectar pacientes con páncreas consistente con PC. La relación de deformación o "strain ratio" (SR) es la medida de evaluación de la variable EUS-EG cuantitativa. Al realizar la EUS-EG cuantitativa en los grado 1, 2, 3 y 4 la cifra fue de 2.8, 3.7, 4.8 y 5.1 respectivamente. El SR es menor en el grado 1 y progresivamente aumenta en los diferentes grados hasta el grado 4. Al comparar los resultados entre los diferentes grados se observaron diferencias significativas entre los 4 grados ( $p < 0.001$  y  $p < 0.003$ ) salvo al comparar grado 3 con grado 4 que la  $p = 0.89$ . Al comparar el SR entre los diferentes grados el SR siempre fue menor en los grados inferiores; grado 1 con los de grados  $\geq 2$  (2.8 versus 4.4), grados  $\leq 2$  con los grados  $\geq 3$  (3.2 versus 4.9), grados  $\leq 3$  con el grado 4 (3.6 versus 5.1). En todas las comparaciones realizadas se apreció una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). A partir de la información EUS-EG cuantitativa obtenida en los diferentes grupos de pacientes según la clasificación de Rosemont y a medida que la fibrosis pancreática aumenta en la PC, estos grupos podrían corresponder a diferentes estadios de la enfermedad. En el análisis binario no logramos establecer esta correlación. Una razón de tensión igual o superior a 3.08 con una sensibilidad 80% y especificidad de 81% y un VPP 90% es indicativa de PC, sin poder diferenciar indeterminada, sugerente o diagnóstica. Al analizar un punto de corte para diferenciar sugerente o diagnóstica de PC o un punto de corte para diferenciar diagnóstica de PC con el resto las sensibilidades son correctas pero las especificidades bajas. Una razón de tensión igual o superior a 3.38 para diagnosticar de sugestivo o consistente para PC con una S 87%, E 69% y VPP 62%. Una razón de tensión igual o superior a 3.38 para diagnosticar de consistente para PC con una S 88%, E 58% y VPP 35%.

## CONCLUSIONES

La EUS-EG tanto cualitativa como cuantitativa permite discriminar entre un páncreas normal y una pancreatitis crónica pero no permite distinguir entre los diferentes grados de pancreatitis crónica. La EUS-EG cualitativa es un buen test diagnóstico para la pancreatitis crónica. Un patrón heterogéneo diagnostica la PC con una S 94%, E 75% y VPP 89%. La EUS-EG cualitativa discrimina claramente entre páncreas normal y el resto de grupos pero no entre los diferentes grados de consistente, sugerente e indeterminado para PC. La EUS-EG cuantitativa es un buen test diagnóstico para la pancreatitis crónica. Una razón de tensión igual o superior a 3.08 diagnostica una PC con una S 80%, E 81% y VPP 90%. La EUS-EG cuantitativa discrimina entre páncreas normal y el resto de grupos pero no entre los diferentes grados de consistente, sugerente e indeterminado para PC.





# INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN

## 1.1. PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad del páncreas que cursa con episodios inflamatorios recurrentes con reemplazo del parénquima pancreático por tejido conectivo fibroso. Esta reorganización fibrótica del páncreas conduce a una progresiva insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. Además, surgen complicaciones características, tales como pseudoquistes, obstrucciones del conducto pancreático, obstrucción duodenal, complicaciones vasculares, obstrucción de los conductos biliares, desnutrición, dolor y es un factor de riesgo para el desarrollo de un carcinoma pancreático. El dolor es el principal síntoma de pacientes con PC. La PC reduce significativamente la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes afectados. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy diversas. Su síntoma principal es el dolor, que suele aparecer en fases iniciales cuando tanto las manifestaciones funcionales o estructurales detectables no se han desarrollado [1]. Recientemente, la irrupción de la EUS ha permitido detectar mínimos cambios estructurales en fases iniciales que señalan la presencia de una PC [2]. Sin embargo, la ausencia en este momento de un patrón de referencia impide conocer su verdadera precisión diagnóstica. Lógicamente, el manejo de un paciente con PC incluye inicialmente el tratamiento del dolor y la evaluación y tratamiento de la insuficiencia pancreática. El tratamiento puede ser fundamentalmente farmacológico, endoscópico y quirúrgico por lo que el abordaje siempre ha de ser multidisciplinario [3]. Probablemente, la complejidad de esta enfermedad pancreática, su dificultad para el diagnóstico preciso y esta diversidad de tratamientos justifica la escasez de guías consensuadas para su manejo [4].

### 1.1.1. Epidemiología

Se ha realizado un estudio español multicéntrico liderado por el Dr. Domínguez-Muñoz de estimación de la incidencia de la PC en España.[5] Se estimó la incidencia de PC en España diagnosticada mediante ecoendoscopia (EUS) y se evaluaron los factores de riesgo y las complicaciones locales detectadas. Es un estudio observacional, descriptivo, de los casos diagnosticados de PC en los centros sanitarios españoles con unidad de EUS. Mediante un cuestionario estructurado se valoró la incidencia de la enfermedad



(casos detectados en 18 meses: de enero 2011 a junio 2012), los factores de riesgo, el número de criterios EUS y la clasificación de Rosemont, así como la frecuencia de complicaciones locales. Se seleccionaron 23 centros sanitarios con un área de referencia total de 14.752.704 habitantes. En el periodo de estudio se diagnosticaron 1.031 casos de PC, con una incidencia de 4,66 casos por  $10^5$  habitantes-año (IC 95% 4,65-4,67). El consumo de tabaco y el de alcohol aparecen como factores de riesgo en el 63,8% y 66,7% de los casos, respectivamente. El 53,3% de los pacientes tenía > 5 criterios endoscópicos de PC y el 69% presentó hallazgos sugestivos o consistentes para PC según la clasificación de Rosemont. Las calcificaciones (34,7%), los pseudoquistes (16%) y la presencia de un tumor pancreático inflamatorio (10,4%) fueron las complicaciones más prevalentes. El estudio concluye que la incidencia de PC en España es similar a otros países europeos.[5]

### **1.1.2. Concepto de una pancreatitis crónica:**

A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos 50 años, no existe una definición clínica de PC que sea aceptada mayoritariamente. Se han sucedido varias reuniones de expertos [12-14] con el objetivo de alcanzar un consenso. Cada informe emitido fundamenta la definición de PC en los métodos diagnósticos disponibles en ese momento, desde la histología hasta las modernas técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM) [14]. Desde un punto de vista genérico, la PC se define como una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada por cambios morfológicos irreversibles que provocan típicamente dolor y / o pérdida permanente de función exocrina y endocrina [6]. Los cambios morfológicos incluyen la dilatación irregular del conducto principal y de los conductos secundarios, calcificaciones en conductos y parénquima, parénquima de contorno irregular, pseudoquistes y atrofia glandular. La litiasis intraductal tiende a presentarse conforme avanza la enfermedad y se asocian a estenosis ductal en un 50% de los casos. La mayoría de los cálculos son radiopacos, pero los hay radiotransparentes o mixtos. Pueden ser únicos o múltiples, localizarse en el conducto principal, en ramas laterales o en el parénquima. Las estenosis del conducto pancreático pueden ocurrir en un alto porcentaje de casos y ser únicas o múltiples. También puede existir estenosis del colédoco distal, del duodeno y del colon transversal y la formación de fístulas internas y ascitis. La afectación vascular en forma de trombosis y hemorragia no es infrecuente. Las trombosis venosas (esplénica) o

afectación arterial (pseudoaneurismas). El examen microscópico es característico y detecta la presencia de fibrosis y atrofia acinar que se acompaña de un componente variable de infiltrado inflamatorio crónico. La afectación suele ser parcheada. La presencia exclusiva de atrofia acinar no se considera PC. Además, debe distinguirse entre la PC y la fibrosis simple sin inflamación que puede verse en sujetos sanos [7].

### **1.1.3. Etiología de la pancreatitis crónica:**

Actualmente el alcoholismo se considera la principal causa de PC en los países industrializados pero se estima que debe existir una susceptibilidad individual (probablemente una base genética junto con cofactores ambientales) y que solo una minoría (5%) de los bebedores importantes desarrolla pancreatitis [6]. Basándose en estudios de cohortes, se considera que el alcohol es la etiología dominante en un paciente con PC si consume al menos 60 g diarios [8]. El hecho de que los individuos bebedores sean también importantes fumadores ocasiona una serie de limitaciones a los estudios que analizan la relación entre el tabaco y la pancreatitis. Sin embargo, aunque el tabaco se ha propuesto como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PC, probablemente podría comportarse como un cofactor y acelerar la progresión de la enfermedad en pacientes con PC alcohólica [9][10]. La presencia de una obstrucción ductal puede también causar una PC. Aunque se ha comprobado una prevalencia mayor de páncreas divisum en pacientes con PC que la que presenta la población general [11], se ha señalado que puede actuar como cofactor etiológico unido a factores genéticos [12]. Se ha observado que el 20% de los pacientes con insuficiencia renal presentan alteraciones morfológicas pancreáticas frente a solo el 5% de los controles [13]. Sin embargo, los escasos estudios realizados al respecto no son lo suficientemente consistentes. Al analizar las causas genéticas de PC encontramos que un porcentaje elevado de pacientes con PC son portadores de mutaciones en genes específicos. Los genes mutados descritos son CFTR (regulador conductancia transmembrana de la fibrosis quística), SPINK1 (inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 1), CTSC (quimotripsinógeno C), CPA1 (carboxipeptidasa A1) y PRSS1 (tripsinógeno catiónico), algunas variantes en CLDN2 (Claudina 2) también se asocian a PC.[14][15]. En la pancreatitis hereditaria que suele manifestarse en edad infantil, muestra una rápida evolución hacia la cronicidad y comporta un elevado riesgo de cáncer de páncreas. La pancreatitis autoinmune es otra causa reconocida de PC. Algunos fármacos,

como inhibidores de la angiotensina, estatinas, didanosina, azatioprina, esteroides, lamivudina, hidroclorotiazida, ácido valpróico, anticonceptivos orales e interferón se han descrito como inductores de PC [16].

En 2001 se publicó el sistema de clasificación etiológica denominado TIGAR-O [17]. Esta clasificación se basa en que, en la mayoría de casos, la PC es la consecuencia de la interacción de múltiples factores de riesgo, si bien en ocasiones no se alcanza a conocer su etiología. La clasificación de TIGAR-O comprende seis grupos etiológicos: tóxico / metabólico, idiopática, genética, autoinmune, pancreatitis aguda recurrente y causas obstructivas.

**Tabla 1.** Factores etiológicos / de riesgo de pancreatitis crónica basado en la clasificación TIGAR-O.

<b>Tóxico-metabólicos</b>	
Alcohol	
Tabaco	
Hipercalcemia (calcio iónico $\geq 12$ mg/dL)	
Hipertrigliceridemia	
Medicaciones (posible)	
Toxinas	
Insuficiencia renal crónica estadio 5	
Factores asociados a estrés oxidativo (radioterapia/quimioterapia, isquemia)	
Casos metabólicos (diabetes mellitus, obesidad)	
<b>Idiopática</b>	
<b>Genética</b>	
PRSS1	CPA1
CFTR,	CEL o CEL-HYB
SPINK1	CLDN2 locus
CTRC	TRPV6
<b>Pancreatitis autoinmune tipos 1 y 2</b>	
<b>Pancreatitis recurrente y pancreatitis grave</b>	
De cualquier etiología	
<b>Obstructiva</b>	
Páncreas divisum y otras alteraciones anatómicas	
Estenosis ampular	
Litiasis intraductales en el conducto de Wirsung	
Estenosis del conducto de Wirsung	
Neoplasia mucinosa papilar intraductal	
Masa pancreática obstructiva	

El primer paso para iniciar el estudio etiológico es una correcta anamnesis en la que se interrogue acerca de fármacos consumidos y antecedentes de insuficiencia renal crónica, consumo de alcohol y tabaco. En caso de sospecha de consumo elevado de alcohol negado por el paciente, puede ser útil hablar con sus familiares o valorar alteraciones analíticas asociadas al etilismo. La identificación de cifras elevadas de IgG4 y autoanticuerpos puede ser útil para el diagnóstico de pancreatitis autoinmune. Las técnicas de imagen como TC y CPRM pueden ayudar a identificar alteraciones morfológicas pancreáticas. También es de utilidad la realización de una prueba del sudor (o la secuenciación de genes CFTR) para orientar hacia la existencia de una fibrosis quística. Ante situaciones de duda, la práctica de una EUS puede ayudar en el diagnóstico y estadificación de la PC [18], además con la EUS podemos obtener material histológico que objetive la presencia de linfoplasmocitos IgG4 positivos, propios de la pancreatitis autoinmune, o descartar la presencia de atípías.

En general, las manifestaciones clínicas, funcionales y morfológicas de los pacientes con PC son muy similares [6]. Sin embargo, se ha podido observar que determinados factores etiológicos de la enfermedad tienen un comportamiento y unas características histológicas bien diferenciadas. Por ello, la PC puede ser clasificada según las características clínicas, histológicas y de respuesta al tratamiento en una pancreatitis crónica calcificante, una pancreatitis crónica obstructiva, una pancreatitis crónica autoinmune o una pancreatitis crónica del surco. **La pancreatitis crónica calcificante** se caracteriza por dolor abdominal, brotes recurrentes de pancreatitis aguda, desarrollo de calcificaciones y aparición de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. Histológicamente se asocia a fibrosis perilobular y destrucción acinar con infiltrado de células inflamatorias agudas y crónicas. Las causas son el abuso del consumo de alcohol y tabaco, la hereditaria y la idiopática [6]. **La pancreatitis crónica obstructiva** que se desarrolla por encima de un área de obstrucción ductal. Aparece dilatación del conducto pancreático proximal a la obstrucción, atrofia de las células acinares y fibrosis difusa y uniforme. Suele ser consecuencia de la presencia de un tumor o secundaria a una estenosis ductal post-inflamatoria, a un traumatismo, a disfunción del esfínter de Oddi o a un páncreas divisum. Muchas veces es indolora, aunque puede aparecer con clínica de pancreatitis aguda. En algunas ocasiones presenta calcificaciones. Los cambios histológicos y funcionales de esta forma de PC pueden ser total o parcialmente reversibles si se trata el proceso responsable de forma precoz.

**La pancreatitis crónica autoinmune (PAI)** que carece de sintomatología específica. El diagnóstico diferencial se establece con el cáncer de páncreas. Se describen dos tipos, I y II, que comparten algunas características histológicas y buena respuesta a corticoides. Debe ser sospechada ante una pancreatopatía de origen poco claro asociada a enfermedades autoinmunes o tras análisis histológico. El aumento de la IgG4 sérica es el parámetro analítico con mayor valor diagnóstico. En las pruebas de imagen es característica la observación de un aumento del tamaño del páncreas (focal o difusa) con típico halo en el borde y un estrechamiento irregular del conducto pancreático, asociado frecuentemente a un estrechamiento de las vías biliares. La histología muestra intensa infiltración linfoplasmocitaria, intensa fibrosis y flebitis obliterativa. [19] **La pancreatitis crónica del surco** que afecta al surco formado entre la cabeza del páncreas, el duodeno y la vía biliar. Se han descrito 2 tipos: la forma pura (localizada en el surco, preserva el tejido pancreático sin provocar estenosis del conducto pancreático principal) y la forma segmentaria (tejido cicatricial fibroso que rellena el surco duodenal y que se extiende al parénquima pancreático, con estenosis del Santorini y de la vía biliar y sin afectar al conducto pancreático principal. [20]

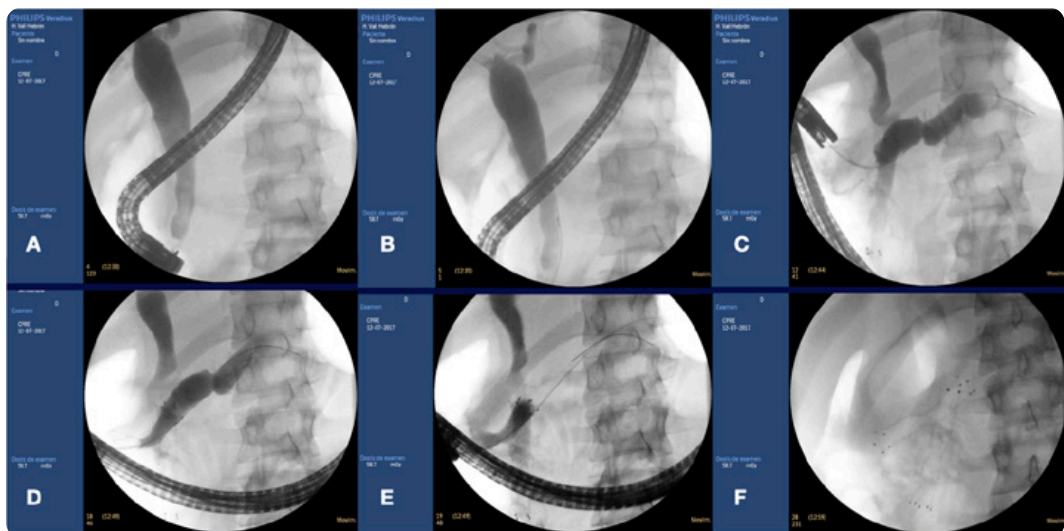
#### 1.1.4. Diagnóstico de PC

Al diagnóstico debe llegarse por la conjunción de datos clínicos, métodos de imagen y / o pruebas funcionales. El diagnóstico de PC mediante pruebas de imagen se basa en los cambios morfológicos de la glándula que suelen ser muy evidentes en sus fases avanzadas, pero difíciles de detectar en los estadios iniciales [21][22]. En la radiografía simple de abdomen la presencia de calcificaciones en el área pancreática junto a manifestaciones clínicas compatibles puede ser diagnóstica de PC. Por su parte, la ecografía abdominal (US) solo detecta estadios avanzados de la PC [23]. La tomografía computerizada (TC) al igual que la ecografía es únicamente útil en el diagnóstico de la PC en fases avanzadas. La dilatación del conducto pancreático y de sus ramas secundarias se correlaciona bien con la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE). También detecta atrofia parenquimatosa y lesiones focales. La CPRE permite la detección de la dilatación y la estenosis del conducto pancreático y las ramas laterales y se considera el estándar de oro para el diagnóstico de PC. La CPRE se considera una herramienta útil para el diagnóstico de la PC precoz, los cambios de la PC en fase precoz no son evidentes en las pruebas de imagen como la TC o la RM. El diámetro

promedio del conducto pancreático es de 3 a 4 mm. en la cabeza, de 2 a 3 mm. cuerpo y de 1 a 2 mm. en la cola. Las características iniciales de la PC en la CPRE incluyen la dilatación y la irregularidad de las ramas laterales. A medida que avanza la enfermedad, el conducto pancreático principal revela dilatación, irregularidad, estenosis focal y defectos de llenado. La CPRE también puede mostrar los pseudoquistes que se comunican con el conducto pancreático principal. La CPRE es un procedimiento invasivo, una desventaja es que puede precipitar pancreatitis aguda en hasta el 4% de los pacientes. Tradicionalmente la CPRE se había considerado como la prueba de referencia para el diagnóstico morfológico, pero la aparición de nuevos métodos de imagen como la EUS y la CPRM, junto a las complicaciones asociadas a la técnica, la han relegado a un segundo plano [24].

**Figura 1.** Paciente con antecedentes de una malformación en la unión biliopancreática que presenta pancreatitis de repetición.

A. La CPRE muestra colédoco dilatado. B. La imagen muestra colédoco dilatado y el paso de una guía biliar al wirsung. C. La colangiografía muestra un wirsung muy dilatado, se efectúa esfinterotomía de wirsung y colédoco y se coloca prótesis metálica auto expandible cubierta. D. Se comprueba con la colocación de la prótesis un buen drenaje del contraste. E. Se coloca una prótesis metálica autoexpandible cubierta en colédoco. F. La fluoroscopia muestra las 2 prótesis bien colocadas una en colédoco y la otra en el wirsung.

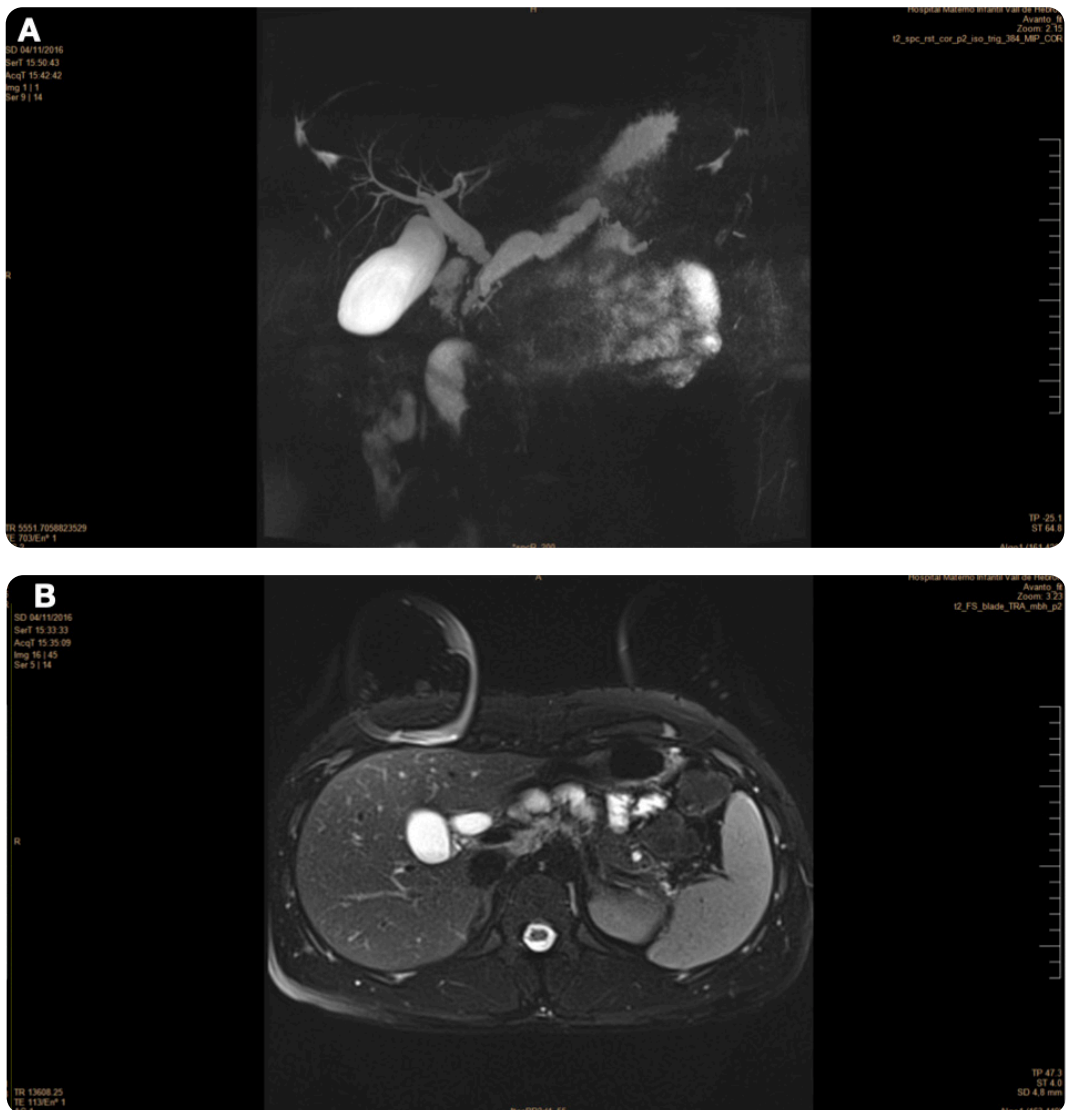


La CPRM tiene mayor sensibilidad que la CPRE para detectar fases precoces de la PC al observar cambios de señal previos a los cambios morfológicos. En las primeras etapas de la enfermedad, el parénquima revela una pérdida de la señal hiperintensa normal en las imágenes ponderadas en T1 debido a una disminución en el contenido de líquido proteináceo dentro del parénquima causado por la inflamación crónica y la fibrosis. [25] En la fase arterial, tras la administración de gadolinio, se observa una disminución de la señal ofreciendo un aspecto heterogéneo del páncreas con aumento progresivo de la captación en las fases tardías [26]. El parámetro más sensible para el diagnóstico temprano de PC es el aumento del parénquima retardado.[27] En las fases avanzadas de la PC, el parénquima pancreático revela atrofia además de la señal y mejora alteradas. En las etapas precoces de la PC la CPRM demuestra dilatación e irregularidad de los conductos de las ramas laterales. En las fases más avanzadas, se puede ver la dilatación e irregularidad del conducto pancreático principal, las estenosis y los pseudoquistes. Las calcificaciones intraductales se ven como defectos de llenado hipo intensos dentro del fluido hiper intenso del conducto.[28] [25] [29] La CPRM también es altamente precisa en el diagnóstico de variantes anatómicas, como el páncreas divisum, que puede estar asociado con la PC.[30] Los pacientes con CPRM normal pueden beneficiarse del test de la secretina dinámica CPRM (S-CPRM), que puede revelar anomalías ductales que, de lo contrario, no se detectan en CPRM.[26] La secretina es una hormona peptídica de 27 aminoácidos que se excreta por el duodeno en respuesta a los alimentos, estimulando la producción de bicarbonato y agua por el páncreas. En la s-CPRM a partir de los 2 a 6 minutos de la inyección de secretina intravenosa, se observa una dilatación significativa del conducto pancreático secundaria a la acumulación de líquido pancreático secretada en el sistema ductal por las células ductales y el aumento del tono del esfínter de Oddi. El aumento del tono del esfínter evita la liberación del líquido a través de la papila. Después de esto, el tono del esfínter disminuye dando como resultado el flujo de secreciones pancreáticas desde el conducto a través de la papila hacia el duodeno y el retorno gradual del calibre del conducto pancreático principal a la línea de base (alrededor de 10 minutos después de la inyección). La S-CPRM mejora la visualización y evaluación ductal de las anomalías ductales y proporciona una medida indirecta de la función pancreática exocrina.[31] En los pacientes con PC, los diámetros de referencia de los conductos pancreáticos principales son más grandes que la población control. En la evaluación dinámica, el tiempo para alcanzar el diámetro máximo es más largo y el porcentaje de aumento

en el diámetro es menor.[32] En cuanto a los hallazgos patológicos, se determinó que la concordancia entre CPRM y CPRE es del 83% al 92% para la dilatación ductal, del 70% al 92% para el estrechamiento ductal y del 92% al 100% para los defectos de llenado.[33]

**Figura 2.** Paciente con antecedentes de una malformación en la unión biliopancreática que presenta pancreatitis de repetición.

A y B. La CPRM muestra malformación de la unión biliopancreática con dilatación del colédoco de 14mm. y conducto de wirsung arrosariado, dilatado con un diámetro máximo de 19 mm.





La EUS es el método de imagen más sensible para establecer el diagnóstico de PC y si se considera podemos obtener muestras de forma dirigida [34]. Se han definido unos criterios que caracterizan la enfermedad, dividiéndolos en criterios parenquimatosos y ductales [35][36]. Hasta el momento no existe un punto de corte óptimo para establecer el diagnóstico de la PC. Con la hipótesis de que no todos los criterios tienen la misma relevancia se ha propuesto la clasificación de Rosemont [37] en la que se definen de forma estricta los criterios EUS de PC y su validez específica. Sin embargo, esta clasificación no parece mejorar el valor diagnóstico de los criterios previamente mencionados [38]. Otro problema para la validación de la EUS ha sido el patrón de referencia.

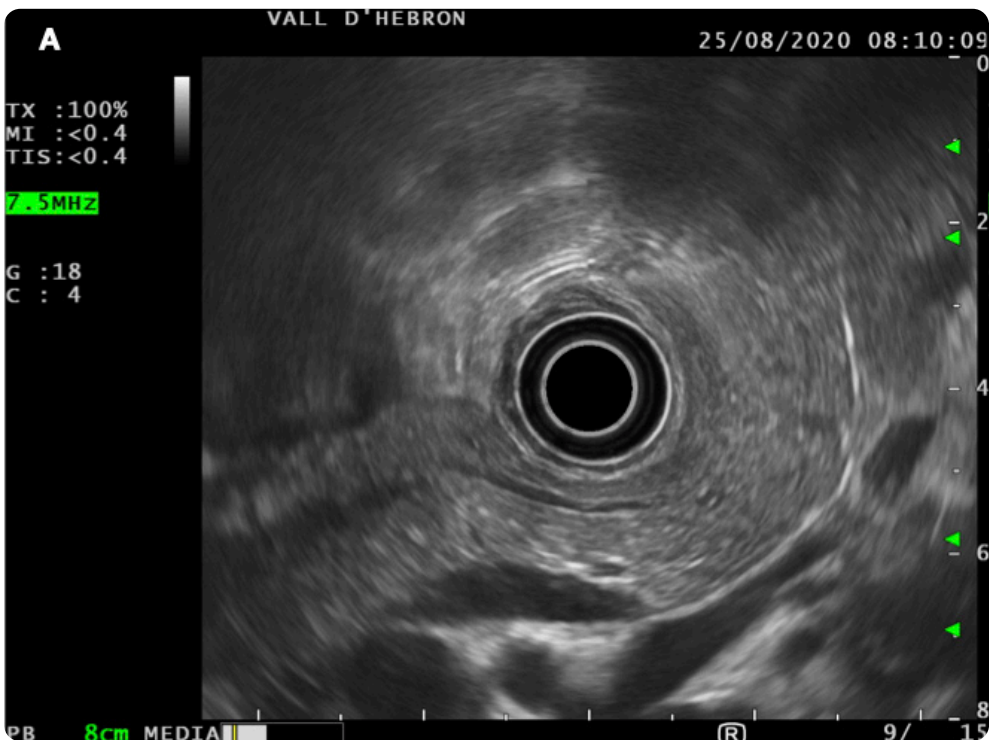
Cuando se ha comparado la EUS con la CPRE y el test de la secretina, la concordancia fue del 100% en las formas graves (>5 criterios), del 50% en las moderadas (3-5 criterios) y del 13% en las leves (0-2 criterios). De hecho, hasta el 25% de los pacientes con test de secretina-ceruleína normal mostraron alteraciones en la EUS indicativas de PC, y cuando se aplicó como patrón oro la suma de hallazgos de la CPRE, test de secretina y las características clínicas del paciente, la EUS mostró una sensibilidad diagnóstica superior al 84% y una especificidad cercana al 100%. [39] Cuando se compara con la histología como patrón oro, la sensibilidad de la EUS para el diagnóstico de PC supera el 80% con una especificidad del 100% [40], existiendo una correlación excelente entre el número de criterios EUS presentes y la gravedad de la PC en la histología. [41] Los estudios histopatológicos prospectivos demostraron que la EUS era más sensible que la CPRM con una especificidad del 100% si había más de cuatro criterios presentes. [39][42]

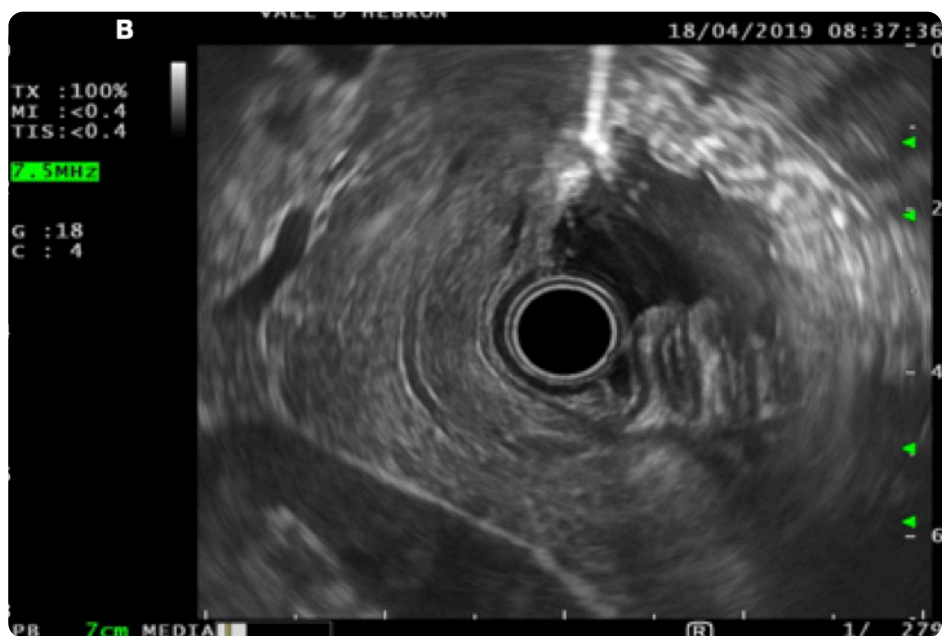
La EUS tiene un papel potencial en el seguimiento de pacientes con PC en la detección de complicaciones principalmente debido a su capacidad para detectar cambios pancreáticos de malignidad. Falta información sobre el rol de EUS en el seguimiento de pacientes con PC conocida. Sin embargo, debido a la precisión de EUS en la evaluación tanto del parénquima pancreático como del sistema ductal, este método es muy útil para la detección de complicaciones relacionadas con PC como el cáncer pancreático. De hecho, el diagnóstico diferencial entre masas inflamatorias y malignas y la detección temprana de malignidad en pacientes con antecedentes conocidos de PC sigue siendo una tarea difícil para todas las técnicas de imagen. [43] La EUS en el modo B

convencional tiene una capacidad limitada para diferenciar la PC formadora de masa inflamatoria de un adenocarcinoma de páncreas (PDAC). Para caracterizar mejor una lesión pancreática tenemos la opción de administrar contraste endovenoso durante la realización de la EUS (CEUS). Al administrar contraste en un adenocarcinoma ductal es típicamente hipoecoico en la fase arterial debido a su baja vascularización, mientras que la PC focal generalmente muestra una mejora de contraste similar al entorno del parénquima pancreático.[44][45][46] En la PC avanzada, una hipovascularización heterogénea debido a la fibrosis puede ser presente, haciendo muy difícil el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de páncreas. [47][48]

**Figura 3.** A. EUS en modo B en cuerpo de páncreas.

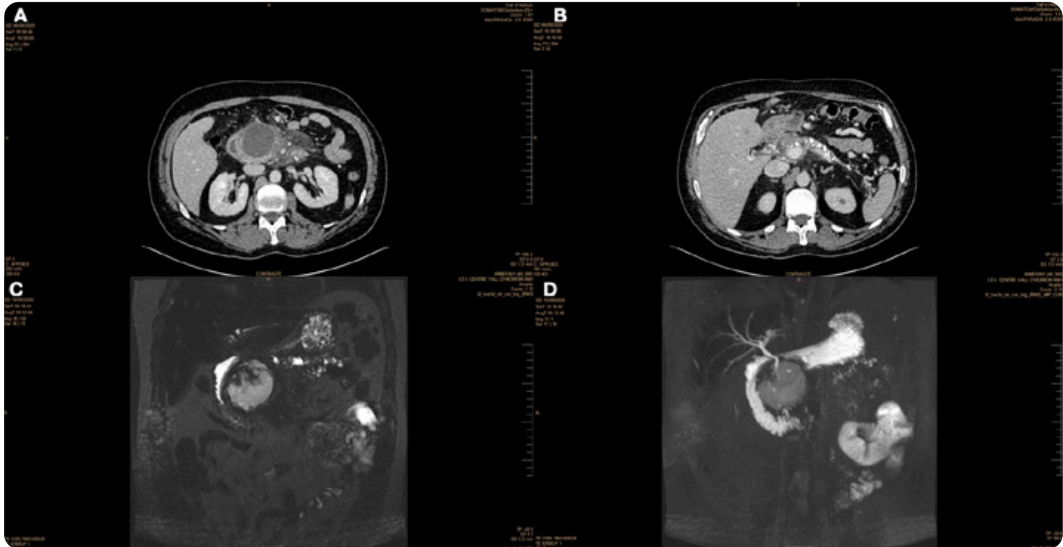
Muestra conducto de wirsung hiperecoico y parénquima de páncreas con líneas hiperecoicas. B. EUS en modo B en cola de páncreas muestra conducto de wirsung hiperecoico y conductos secundarios dilatados.





Las características en la TC de la PC incluyen calcificaciones parenquimatosas o intra-ductales dispersas en aproximadamente el 50% de los pacientes, atrofia parenquimatosas en el 54% de los pacientes y dilatación ductal en hasta el 68% de los pacientes. [49] El TC también permite una evaluación adecuada de las complicaciones de la PC. Los pseudoquistes se detectan en el 25% de los casos. El desarrollo de pseudoquistes, la acumulación de líquido peri pancreático y la necrosis de la glándula contribuyen a la flebitis inflamatoria, predisponiendo a la trombosis y sus complicaciones. Como resultado, la inflamación crónica en el páncreas puede provocar trombosis venosa de la vena esplénica, mesentérica superior o vena porta. Se estima que la prevalencia de trombosis de la vena esplénica en una PC es del 11% [50]. La inflamación crónica y el derrame de enzimas pancreáticas en el retro peritoneo también causan daño a las estructuras arteriales, lo que puede conducir a la formación de pseudoaneurismas. Los pseudoaneurismas se observan con mayor frecuencia adyacentes a la cabeza pancreática o en el hilio esplénico. A menudo, estos se detectan de forma incidental en estudios de imagen, pero cuando son sintomáticos se manifiestan debido a la ruptura y hemorragia en el intestino, el peritoneo, el retro peritoneo o en las vías biliares. Los pacientes presentan un intenso dolor en el cuadrante superior derecho / epigástrico o sangrado gastrointestinal (GI). Otra complicación de la PC es la formación de fístulas, que puede llegar a la cavidad abdominal produciendo ascitis pancreática o al espacio pleural con un derrame pleural pancreático posterior. [51]

Figura 4 A. TC abdomen con contraste muestra colección necrótica con paredes bien definidas, con diámetro de 51 mm. B. TC abdomen con contraste muestra glándula pancreática pequeña, atrófica e irregular con múltiples calcificaciones groseras. C y D. CPRM que muestra la misma colección necrótica descrita.



### 1.1.5. Sistemas de Clasificación de la PC

Los sistemas de clasificación de la PC son de gran importancia para guiar las estrategias de manejo, ya que las estrategias de tratamiento no pueden depender únicamente del tipo y grado de cambios morfológicos en el páncreas, sino que deben incluir hallazgos clínicos, funcionales y de imágenes. Hasta ahora no se ha establecido un sistema de clasificación aceptado a nivel mundial. Los sistemas más aceptados para clasificar la PC son; la Clasificación de Cambridge, la clasificación de Manchester, la clasificación ABC, la M-ANNHEIM, la TIGAR-O y la clasificación de Rosemont. [37] [52] [53] [54] [17] La **Clasificación de Cambridge**, es la que utilizamos para clasificar la PC en la CPRE.[55] Un sistema que ha dividido a los pacientes en tres categorías basadas en los cambios ductales en la CPRE: cambios equívocos (Cambridge I); cambios leves a moderados (Cambridge II); y cambios considerables (Cambridge III). La Clasificación de Cambridge ha sido adaptada para la US, EUS, TC, o CPRM. La **clasificación de Manchester** combina los hallazgos de las imágenes de PC con los hallazgos clínicos y los convierte en una tabla de clasificación para la PC. En este sistema, el criterio dominante para la gravedad de la PC es evidencia de insuficiencia exocrina o endo-

crina y / o evidencia de complicaciones. Los hallazgos de imagen tienden a jugar un papel subordinado con respecto a la gravedad. La **clasificación ABC de Ramesh y Büchler** requiere imágenes positivas para todos los estadios de la PC, y la presencia de insuficiencia exocrina o endocrina y / o complicaciones determina la gravedad de la PC. La **clasificación M-ANNHEIM** caracteriza los pacientes según etiología, estadio clínico y gravedad. Se evalúa la gravedad de la reacción inflamatoria utilizando síntomas clínicos e intervenciones terapéuticas. Al final de un sistema de clasificación complejo, hay un sistema de puntos (0-25 puntos) que describe la gravedad de la PC. La **clasificación TIGAR-O**, este sistema comprende seis grupos etiológicos: tóxico / metabólico, idiopática, genética, autoinmune, pancreatitis aguda recurrente y causas obstructivas. La **clasificación de Rosemont** describe la presencia de pancreatitis crónica utilizando criterios EUS. Clasifica cambios parenquimatosos y cambios ductales en la PC. En este sistema no se incluyen los resultados clínicos para su evaluación. Esta clasificación se explica de forma más detallada en el apartado 2.4. ( 2.4. Clasificación de Rosemont para la PC: criterios diagnósticos).

**Tabla 2.** Clasificación de Cambridge para la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

<b>Cambridge 0:</b>	Sin alteraciones patológicas, buena visualización del sistema de conductos pancreáticos
<b>Cambridge 1:</b>	Menos de 3 ramas laterales anormales, conducto principal normal
<b>Cambridge 2:</b>	Más de 3 ramas laterales anormales, conducto principal normal
<b>Cambridge 3:</b>	3 o más ramas laterales anormales más conducto pancreático principal anormal
<b>Cambridge 4:</b>	Como en Cambridge 3, más quistes, cálculos en conductos, estenosis de conductos, afectación de órganos adyacentes.

**Tabla 3.** Clasificación de Cambridge adaptada a la Ecoendoscopia

<b>Cambridge 0:</b>	ninguno
<b>Cambridge 1:</b>	aparición lobular en panal de abeja, conducto <3 mm
<b>Cambridge 2:</b>	conducto hiperecogénico, focos hiperecogénicos, contorno conducto hiperecogénico, conducto <3 mm.
<b>Cambridge 3:</b>	aparición lobular en panal de abeja, septado, focos hiperecogénicos, conducto > 3 mm. irregular sin cálculo
<b>Cambridge 4:</b>	como en 3, más calcificaciones, cálculos en los conductos, quistes

Tabla 4. Clasificación de Cambridge adaptada a Tomografía o Colangio Resonancia magnética

<b>Cambridge 0:</b>	Ninguno
<b>Cambridge 1:</b>	No es posible demarcar el sistema de conductos en TC / CPRM utilizando los métodos actuales
<b>Cambridge 2:</b>	Dos o más de los siguientes cambios patológicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>-conducto pancreático entre 2 y 4 mm en el cuerpo pancreático</li> <li>-agrandamiento pancreático leve</li> <li>-estructura parenquimatosa heterogénea</li> <li>-pequeños cambios quísticos (&lt; 10 mm)</li> <li>-irregularidades del conducto</li> <li>-ramas laterales patológicas &gt; 3</li> </ul>
<b>Cambridge 3:</b>	Todos los cambios nombrados en 2 más conducto principal patológico > 4 mm
<b>Cambridge 4:</b>	uno de los cambios mencionados en 2 o 3 más uno o más de lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>-estructuras quísticas &gt; 10 mm</li> <li>-calcificaciones parenquimatosas</li> <li>-defectos de llenado intraductal (calcificaciones)</li> <li>-obstrucción del conducto (estenosis)</li> <li>-irregularidades importantes del conducto</li> </ul>

Tabla 5. Clasificación de Manchester

<b>* PC leve:</b>	ERCP, CPRM, TC, US, EUS: evidencia de pancreatitis crónica, sin complicaciones peri pancreáticas, función endocrinas y exocrinas preservadas; dolor abdominal; sin analgesia regular
<b>* PC moderada:</b>	ERCP, CPRM, TC, US, EUS: evidencia de pancreatitis crónica, dolor a pesar de los analgésicos, defectos de la función endocrina o exocrina
<b>* PC severa:</b>	Como para moderada (con o sin dolor abdominal), más: estenosis biliar, hipertensión portal, estenosis duodenal, así como la insuficiencia exocrina o endocrina

Tabla 6. Sistema ABC (Ramesh, modificado según Büchler)

<b>* Etapa A:</b>	Dolor, imágenes positivas de PC en ERCP, CPRM, US, EUS, sin insuficiencia exocrina o endocrina
<b>* Etapa B:</b>	Dolor, imágenes positivas, sin insuficiencia exocrina o endocrina, con complicaciones (obstrucción colédoco, duodeno, pseudoquiste, fístula, etc.), pero sin insuficiencia exocrina o endocrina
<b>* Etapa C:</b>	Dolor, imagen positiva, con disfunción exocrina (C1) o endocrina (C2), con o sin complicaciones

**Tabla 7.** Criterios de diagnóstico de pancreatitis crónica M-ANNHEIM

El diagnóstico de pancreatitis crónica requiere una historia clínica típica de pancreatitis crónica. Tres formas de presentación de la pancreatitis crónica

La **pancreatitis crónica consistente** se establece mediante uno o más de los siguientes criterios adicionales:

1. Calcificaciones pancreáticas
2. Lesiones ductales moderadas o marcadas (según la clasificación de Cambridge)
3. Insuficiencia exocrina marcada y persistente
4. Histología típica de una muestra histológica adecuada

La **pancreatitis crónica sugestiva** se establece mediante uno o más de los siguientes criterios adicionales:

1. Alteraciones ductales leves (según la clasificación de Cambridge)
2. Seudoquistes recurrentes o persistentes
3. Prueba patológica de la función exocrina pancreática
4. Insuficiencia endocrina

La **pancreatitis crónica indeterminada** se define por una historia clínica típica de la enfermedad, pero sin ninguno de los criterios adicionales requeridos para la pancreatitis crónica consistente o sugestiva.

### 1.1.6. Diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina

El diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) debe referirse exclusivamente a la situación en la que la alteración de la función pancreática se asocia a una incapacidad del páncreas para realizar un proceso de digestión normal. Se han descrito numerosas pruebas para diagnosticar IPE y graduar su severidad, pero muchas han sido abandonadas por invasivas y complejas. En la actualidad se emplean las enzimas pancreáticas en suero, el test endoscópico con secretina, elastasa fecal, coeficiente de absorción de grasa y el test de aliento con triglicéridos. Los niveles bajos en suero de amilasa pancreática, lipasa o tripsina apoyan el diagnóstico de sospecha basado en sintomatología o en pruebas de imagen. En el test endoscópico con secretina se determina el bicarbonato en el aspirado duodenal tras la infusión de 0.2 mg de secretina. Valores repetidos de bicarbonato <80 mEq/l son diagnósticos de IPE. [56]. En la determinación de la elastasa fecal se considera que una concentración de elastasa en heces inferior a 50 mg es consistente con la presencia de IPE. La elastasa fecal tiene una sensibilidad aproximada del 90-100% para IPE grave y 63% para IPE moderada. Un valor < 200 g en heces se considera anormal aunque presenta falsos positivos. Con un nivel de corte < 100 mg la especificidad mejora. Valores > 500 mg excluyen IPE

[57]. La determinación del coeficiente de absorción grasa (CFA) mediante la cuantificación de la excreción grasa en heces recogidas durante 72 horas. Esta técnica tiene varios inconvenientes: es molesta tanto para el paciente como para el personal del laboratorio, su disponibilidad es limitada y los estudios que la validan son antiguos. [58] Otra prueba diagnóstica son los test de aliento. Entre los sustratos empleados para el test de aliento destaca el  $^{13}\text{C}$ -triglicéridos mixtos que es el único que ha sido adecuadamente comparado con el CFA, mostrando una elevada correlación y una sensibilidad y especificidad del 91% para el diagnóstico de IPE [59].

#### **1.1.7. Diagnóstico de Insuficiencia pancreática endocrina:**

La insuficiencia pancreática endocrina, la diabetes secundaria a PC (DM-PC) también denominada diabetes tipo 3c [60], se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia como consecuencia de defectos en la secreción y / o acción de la insulina secundaria a procesos que afectan difusamente al páncreas. Para el diagnóstico de DM-PC se aconseja la determinación de glucemia plasmática en ayunas (GPA) y /o hemoglobina glucosilada (HbA1c). Una GPA  $\geq 126$  mg/dl y /o una HbA1c  $\geq 6.5\%$  serían diagnósticas de DM. [61].

#### **1.1.8. Cáncer de páncreas:**

El riesgo de cáncer de páncreas en pacientes con PC es de 4 a 19 veces superior que la población general, con una prevalencia del 4% a los 20 años del diagnóstico de PC. El riesgo aumenta con la edad y si existen mutaciones genéticas. La Pancreatitis hereditaria causada por mutaciones en PRSS1 presenta un riesgo muy elevado (RR 69) de 8-11% a los 50 años y de 49-55% a los 75 años. El cáncer de páncreas se ha de sospechar en pacientes de más de 50 años, fumadores, con el diagnóstico reciente de pancreatitis crónica o ante la aparición de nueva sintomatología y/o ante descompensación de diabetes.[62] [63]



## 1.2. ECOENDOSCOPIA

### 1.2.1. Generalidades

La ecoendoscopia digestiva o ultrasonografía endoscópica (EUS) integra en un mismo endoscopio imágenes de un endoscopio convencional e imágenes ecográficas que las obtenemos por la existencia de un transductor localizado en la punta del instrumento. El ecoendoscopio suele presentar un diámetro mayor (10-13mm) que la mayoría de endoscopios utilizados y la visión endoscópica puede ser oblicua o frontal dependiendo del modelo y casa comercial. Existen 2 sistemas fundamentales: el sistema radial y el sistema lineal o sectorial. El sistema radial, consta de un transductor radial de 360°, emitiendo ultrasonidos perpendiculares al eje del endoscopio. Su función es diagnóstica, no permite la realización terapéutica u obtención de muestras mediante una aguja. El sistema lineal o sectorial, es un endoscopio con un transductor convexo de 100° situado en la punta del endoscopio. Dispone de un canal de trabajo, lo que permite la obtención de tejido mediante agujas (punción aspiración con aguja fina, PAAF) o la realización de procedimientos terapéuticos (drenaje de colecciones, inyección de sustancias,). Ambos sistemas van acoplados a una consola ecográfica que dispone de señal Doppler color y pulsativa, que permite la identificación de vasos de diferentes tamaños. Las frecuencias de los ecoendoscopios convencionales suelen ser de 5, 6,7.5,10 i 12 MHZ. Las frecuencias menores permiten una penetración mayor a los tejidos y las frecuencias altas al contrario.[64]

**Figura 5.** El equipo utilizado era un ecoendoscopio radial 160 de Olympus (GF-UE 160) y una sonda EUS radial (EVIS-ME2 Olympus PREMIER PLUS)



### 1.2.2. Indicaciones generales

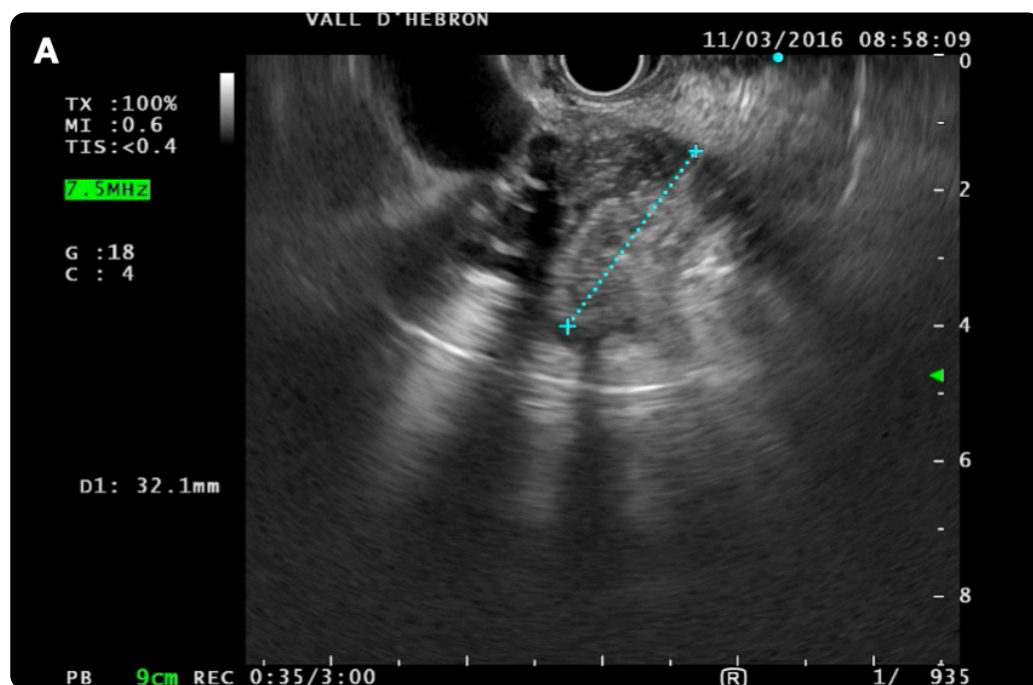
El avance en la aplicación clínica y el uso de la EUS en los últimos años ha transformado el campo de la gastroenterología, con la capacidad de identificar y manejar una amplia variedad de trastornos, incluso extendiéndose más allá del tracto gastrointestinal. En el **cáncer de páncreas** la EUS nos ayuda a diferenciar un tumor pancreático de una PC, a la identificación de tumores ampulares y papilares. La EUS sigue siendo uno de las técnicas más precisas para identificar las lesiones pancreáticas, se considera una modalidad de primera línea para el diagnóstico y la estadificación del adenocarcinoma pancreático.[65] Las imágenes EUS se combinan con la punción aspiración con aguja fina (PAAF) para mejorar la precisión diagnóstica de las masas pancreáticas. Se requiere confirmación citológica o histológica de la lesión para determinar el tratamiento apropiado, especialmente si la masa no es resecable. Como solo una minoría de pacientes es candidato para cirugía curativa en el momento del diagnóstico del carcinoma de páncreas, es necesario obtener confirmación diagnóstica citológica o histológica para proceder con la quimioterapia.[66] En el estudio de las **Adenopatías mediastínicas**; los pacientes con sospecha de cáncer de pulmón a menudo se someten a más imágenes para ayudar con la estadificación, ya que hasta el 26% de los cánceres de pulmón recién diagnosticados presentan afectación ganglionar mediastínica. La EUS puede realizar PAAF guiada por EUS del mediastino posterior e inferior con éxito para la obtención de muestras de nódulos de 5 mm o más. [67] En el estudio **de coledocolitiasis**; los cálculos de colédoco siguen siendo una complicación común relacionada con la presencia de cálculos biliares, que se producen en casi el 20% de los pacientes con colelitiasis conocida. Se considera que la EUS es tan sensible y más específica que la CPRE o la CPRM para el diagnóstico de cálculos del colédoco, especialmente los de menor tamaño.[68] En el estudio de los **tumores submucosos**; la EUS es la prueba más valiosa para evaluar el tamaño, el margen, la capa de origen y la ecogenicidad de las lesiones. La EUS es la prueba más precisa para distinguir la capa donde se localiza una lesión. Su patrón de eco interno también es muy útil para decidir el curso del tratamiento. Además con la EUS y la punción de la lesión podemos ayudar a diagnosticar el tumor.[69] En la **estadificación del cáncer**; la estadificación del cáncer fue una de las primeras indicaciones de EUS. Debido a que puede delinear las capas que componen la pared gastrointestinal, la EUS es muy adecuada para clasificar los cánceres gastrointestinales que surgen de la mucosa, utilizando la clasificación

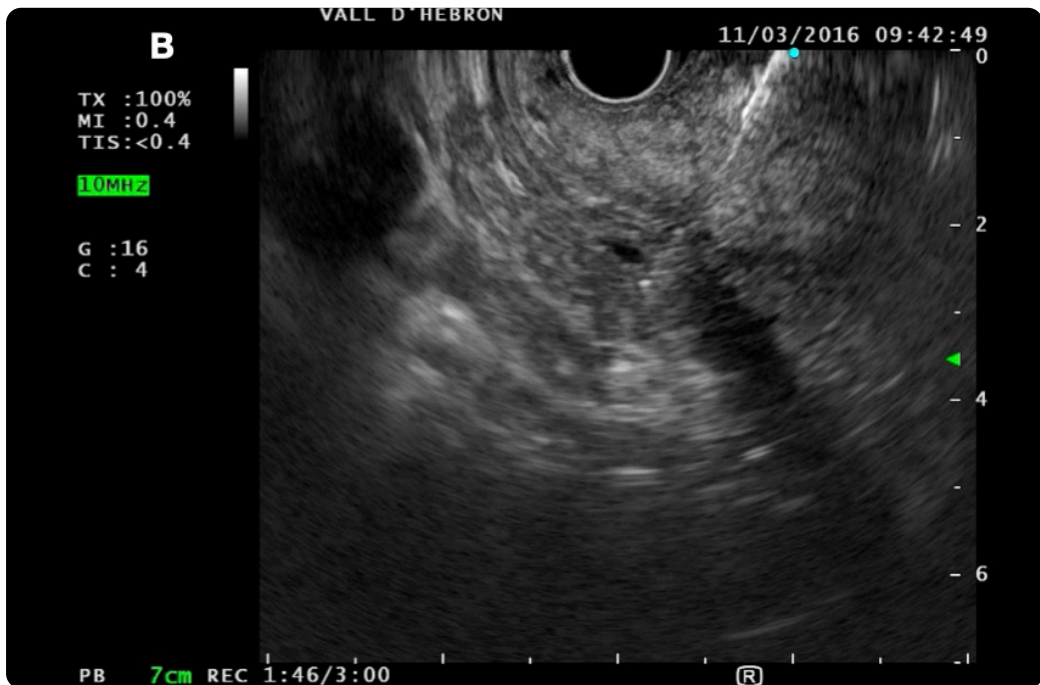
TNM ampliamente aceptada. También es útil para algunas neoplasias extra lumbinales, como el cáncer de páncreas.[70]

### 1.2.3. Indicaciones terapéuticas

La punción con aguja guiada por ecoendoscopia (EUS-PAAF) puede obtener información que puede afectar el manejo del paciente. Nos puede diferenciar entre lesiones benignas y malignas, ayudar a estadificar el cáncer, obtener evidencia histológica de malignidad antes de la quimioterapia y / o radioterapia, o incluso cirugía [21]. Utilizamos la EUS-PAAF como parte integral del estudio del páncreas, de los ganglios linfáticos mediastínicos ( en cáncer de esófago o pulmón) o ganglios linfáticos intraabdominales. Además de estas lesiones, las indicaciones para EUS-PAAF se han extendido a tumores submucosos, pequeñas lesiones hepáticas y masas suprarrenales izquierdas. [67] [71]

**Figura 6.** A. La ecoendoscopia mediante EUS lineal visualiza una lesión hipoeoica, con márgenes mal de definidos, heterogénea de 32 mm. de diámetro. B. La imagen muestra una punción con aguja guiada por ecoendoscopia (EUS-PAAF) de la lesión descrita en la imagen A. La citología diagnosticó un adenocarcinoma ductal de páncreas.





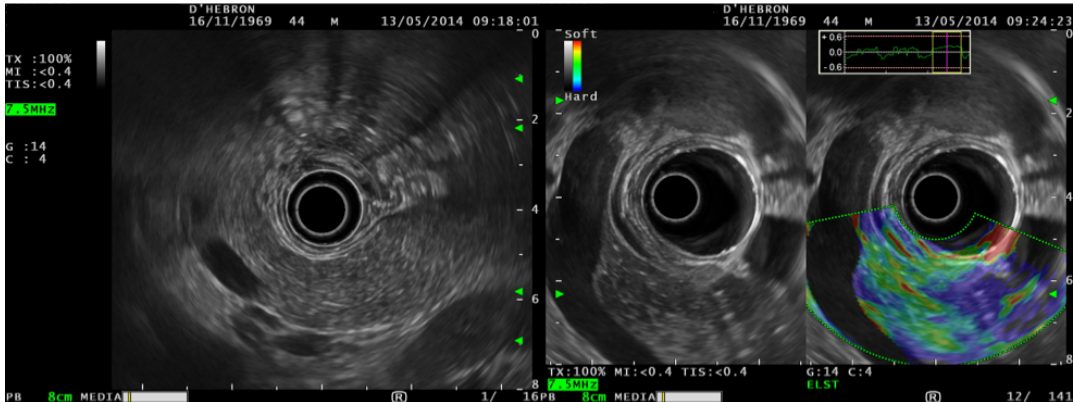
Una vez que una aguja alcanza un objetivo, el espectro de maniobras relacionadas con la aguja guiada por EUS se puede ampliar para respaldar muchas indicaciones terapéuticas. Indicaciones como el drenaje de un quiste guiado por EUS, unacoledocoduodenostomía, una hepaticogastrostomía, la técnica rendezvous transpapilar guiada por EUS, la inyección de sustancias con la aguja guiado por EUS, neurolisis plexo celíaco, ablación por radiofrecuencia guiado por EUS, colocación de fiduciales en el tumor para radioterapia guiados mediante EUS o intervenciones vasculares guiados con EUS. Las indicaciones potenciales para la intervención en los pseudoquistes pancreáticos incluyen dolor abdominal, obstrucción de la salida gástrica, saciedad precoz, pérdida de peso, ictericia, infección o agrandamiento progresivo [3]. Múltiples estudios han analizado el éxito del drenaje de una colección pancreática guiada por EUS. Estos resultados han hecho que se convierta en una técnica establecida con resultados comparables a la cirugía.[72] El dolor crónico es una complicación común y, a veces, debilitante de las neoplasias intraabdominales y la PC. A menudo es difícil de controlar con analgésicos opioides, y estos medicamentos tienen diversos efectos adversos. Los datos más recientes demuestran un alivio sustancial del dolor junto con una reducción en la dosis de narcóticos para los pacientes con neoplasias intraabdominales sometidas a neurolisis del plexo celíaco guiada por EUS. Esta técnica logró el alivio del dolor en el 80% de los pacientes con inyección bilateral del plexo celíaco.

Además hubo una reducción del uso de analgésicos opioides y sin complicaciones mayores. Es un tratamiento seguro y efectivo para el dolor relacionado con el cáncer de páncreas. [73]

#### **1.2.4. Nuevas aplicaciones técnicas a la ecoendoscopia; elastografía, contraste.**

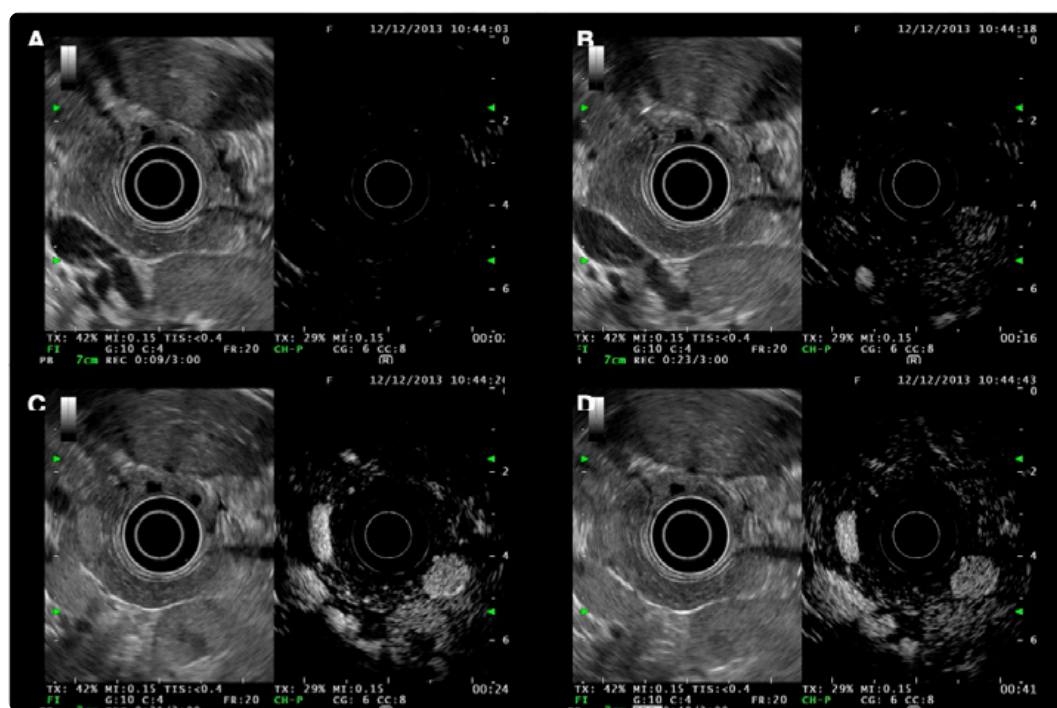
En los últimos años la EUS ha evolucionado en una técnica con un importante impacto clínico en las enfermedades digestivas y mediastínicas. La EUS es útil no sólo para proporcionar imágenes excelentes para la detección y estadificación de varias neoplasias malignas, sino que también proporciona orientación para la toma de biopsias de casi todas las lesiones detectadas durante un procedimiento ecoendoscópico. La toma de biopsias mediante PAAF guiada por EUS es útil pero también puede asociarse con resultados falsos negativos. Un ejemplo es en los pacientes con PC en estudio de masas pancreáticas sólidas, estas pueden ser malignas o una masa inflamatoria de la misma PC. Con estos antecedentes, están emergiendo nuevos métodos que permiten una mejor caracterización de las lesiones pancreáticas antes de la punción. Uno de estos nuevos métodos disponibles es la elastografía (EUS-EG). Es bien sabido que ciertas enfermedades, como el cáncer, pueden inducir cambios en la rigidez del tejido. La EUS-EG es un método para la evaluación en tiempo real de la rigidez tisular. La EUS-EG es una nueva técnica para la caracterización de tejidos, que proporciona una modalidad no invasiva para obtener imágenes de las propiedades mecánicas de los tejidos. La inflamación y la infiltración neoplásica conducen a cambios en la estructura del tejido normal causando una alteración en su elasticidad (más dura o más blanda).

**Figura 7.** EUS-EG cualitativa. En la imagen de la izquierda muestra EUS en modo B en cuerpo de páncreas. En la derecha vemos un ejemplo de EUS-EG cualitativa en la cabeza de páncreas. Muestra un patrón heterogéneo de predominio verde con zonas mixtas ( amarillas / azules).



Otro de los métodos emergentes para la mejor caracterización de las lesiones son los agentes de contraste. Administrar contraste endovenoso durante la realización de la EUS (CEUS). Consisten en micro burbujas llenas de gas encapsuladas por un fosfolípido o caparazón de albúmina que se inyecta por vía intravenosa. Sus características de absorción capilar a través de una lesión determinada nos ayudan a caracterizar la lesión. Es posible una clara diferenciación de las áreas hipovasculares y las vasculares. Una mejor visualización de la microcirculación y la perfusión parenquimatosas.[74] Al administrar contraste en un adenocarcinoma ductal es típicamente hipoeoico en la fase arterial debido a su baja vascularización, mientras que la PC focal generalmente muestra una mejora de contraste similar al entorno del parénquima pancreático.[44] [45] [46]. En la PC avanzada, una hipovascularización heterogénea debido a la fibrosis puede ser presente, haciendo muy difícil el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de páncreas. [47][48]

**Figura 8 A.** La ecoendoscopia mediante EUS radial visualiza una lesión hipoeoica, con márgenes bien definidos, en cola de páncreas. B. Se administra contraste endovenoso durante la realización de la EUS (CEUS) y a los 16 segundos de la administración la lesión capta contraste. C. Se visualiza el aumento de captación de contraste a los 24 segundos de su administración. D. A los 41 segundos la misma captación. Se orientó como una lesión hipercaptante que podría corresponder a un Tumor neuroendocrino.



### 1.3. ELASTOGRAFÍA

#### 1.3.1. Introducción

La elastografía es una prueba de imagen nueva que nos permite establecer diferencias de dureza o rigidez entre el tejido enfermo y el tejido normal. La elastografía se ha utilizado previamente para el análisis de lesiones de órganos como las de mama y próstata [75] [76]. Las imágenes elastográficas son un índice de elasticidad tisular, que puede estar relacionado con características histopatológicas. Se ha considerado una biopsia virtual[77] [78]. En estos momentos, la evaluación elastográfica se puede realizar mediante EUS. Varios estudios han demostrado que la EUS-EG es una técnica

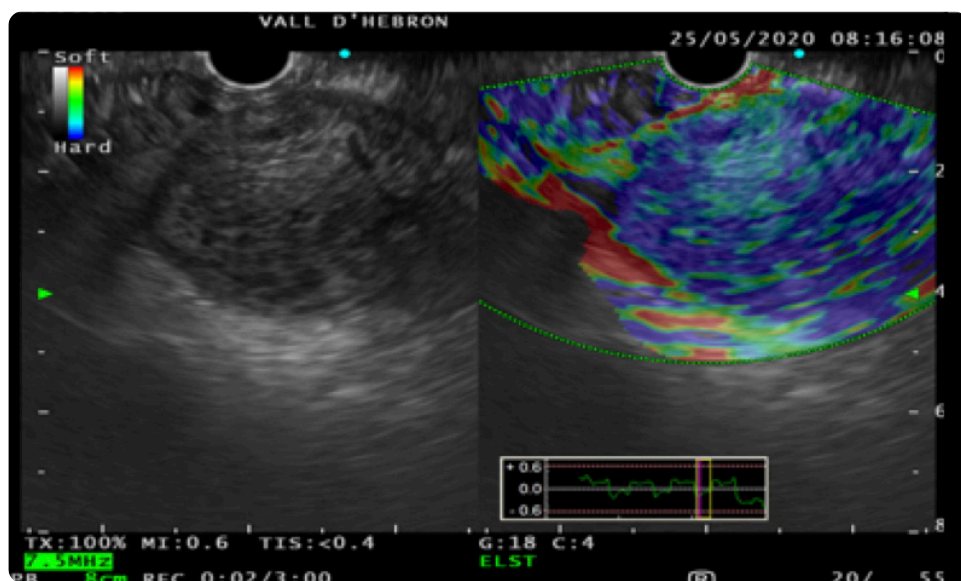
prometedora con una alta precisión para el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos sólidos y los ganglios linfáticos. Tenemos 2 equipos que nos permiten evaluar la elastografía empleando los equipos de ecografía convencionales, mediante la adición de un programa informático específico. El **histograma de tensión** ( strain histogram) se basa en la realización de una transformación numérica, mediante el análisis del histograma de colores de la región seleccionada para el estudio, que inicialmente se basó en el programa informático Image J, desarrollado por el Instituto Nacional de Salud, Bethesda, Maryland. Y el **coeficiente de elasticidad o strain ratio**, denominada elastografía de segunda generación, ha sido desarrollado por Hitachi® (Medical Systems Europe, Zug, Suiza), y se basa en la determinación de un coeficiente de elasticidad entre 2 áreas seleccionadas dentro de la región de estudio, una de ellas la propia lesión o área a estudio, y la otra una zona de referencia, habitualmente de tejido blando normal. Con esto se obtienen 3 valores, uno por cada zona y otro final, cuyo cociente determina el coeficiente de elasticidad final resultado del estudio.[79] Se basa en la detección de pequeñas deformidades estructurales obtenidas en la imagen basal del modo B que se producen por la compresión del transductor. La clave es que la tensión originada es menor en el tejido duro con respecto al blando. [75] El grado de deformidad se emplea como un indicador de la dureza del tejido.[80][81] Los diferentes valores de dureza o elasticidad se representan con diferentes colores, que se corresponden con diferentes patrones de elasticidad. El sistema está programado para emplear un mapa de colores (rojo-verde-azul), donde las zonas de tejido más duro se muestran en color azul, las de tejido de dureza intermedia en verde-amarillo y las más blandas en color rojo. Durante la realización de la EUS, en la pantalla se aprecia una doble imagen, en el lado izquierdo se identifica la imagen básica en modo B (escala de grises), mientras que en el lado derecho se aprecia la imagen obtenida mediante el estudio elastográfico. La elección de la región de estudio (ROI) se realiza de forma manual, teniendo en cuenta que se debe incluir para el análisis tejido adyacente normal, que servirá como zona de control. Algunos procesos patológicos, como los tumores malignos, con frecuencia inducen cambios en las propiedades mecánicas de los tejidos. La elasticidad de los distintos tejidos suele ser uniforme en lesiones benignas; sin embargo, los tumores malignos suelen crecer de forma desorganizada, presentando una elasticidad heterogénea a lo largo del tumor.[82] Los métodos para evaluar y clasificar la rigidez del tejido se puede hacer en función del patrón de distribución de la tensión dentro del ROI.

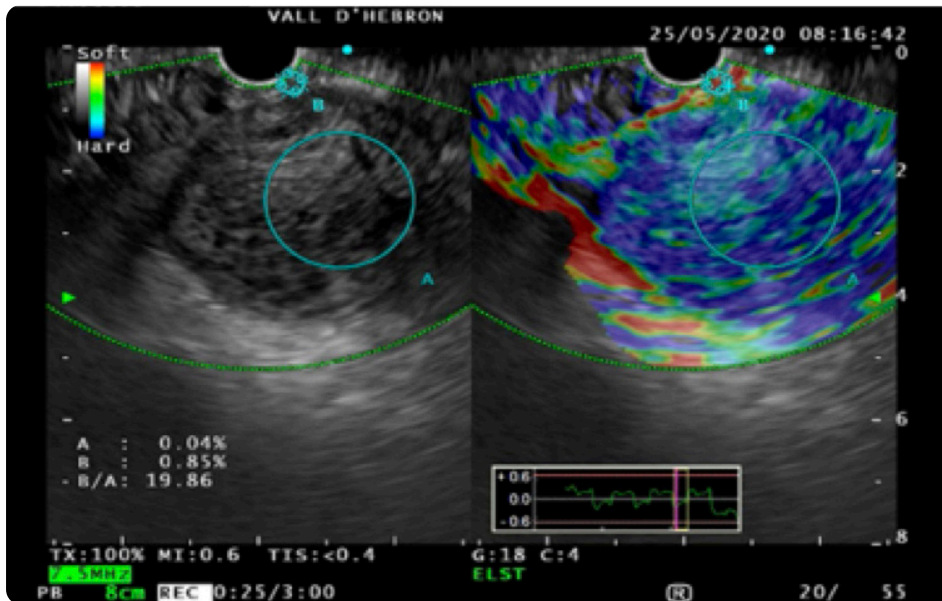


### 1.3.2. Elastografía cualitativa; EUS-EG cualitativa

Los dispositivos de EUS disponen de unos módulos que nos permiten la evaluación y grabación elastográfica en tiempo real. La EUG-EG cualitativa se basa en la detección de pequeñas deformaciones estructurales dentro de la imagen en modo B causada por la compresión, de modo que la deformación es más pequeña en el tejido duro que en el tejido blando. [75] El grado de deformación se utiliza como indicador de la rigidez. Diferentes valores de elasticidad (en una escala de 1-255) están marcados con diferentes colores dando como resultado diferentes patrones de elasticidad del tejido, representados en el color superpuesto sobre el modo B convencional. El sistema está configurado para usar un mapa de color de tonalidad (rojo-verde-azul), donde las áreas de los tejidos duros se muestran en azul oscuro, las áreas de tejido intermedio en verde, amarillo y partes de tejido blando en rojo.

**Figura 9.** La ecoendoscopia mediante EUS radial visualiza una lesión hipoeoica en cuerpo de páncreas. La EUS-EG cualitativa muestra los diferentes valores de elasticidad (en una escala de 1-255) están marcados con diferentes colores donde las áreas de los tejidos duros se muestran en azul oscuro, las áreas de tejido intermedio en verde, amarillo y partes de tejido blando en rojo.





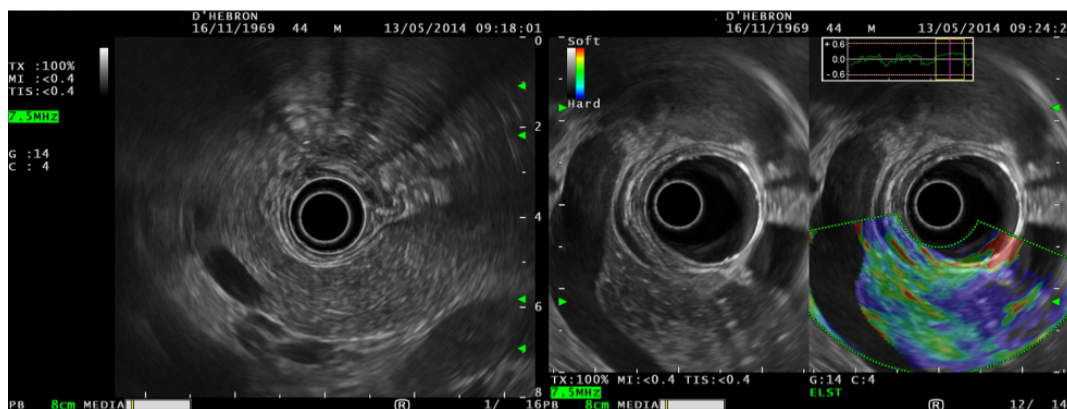
Durante el procedimiento, se muestran imágenes de dos paneles, con la imagen convencional de modo B en escala de grises en el lado izquierdo y la imagen elastográfica en el lado derecho. Para realizar una evaluación elastográfica correcta, la sonda necesita ser fijada a la pared simplemente ejerciendo la presión necesaria para obtener una imagen en modo B óptima y estable a 7,5 MHz. La región de interés (ROI) para la evaluación elastográfica se selecciona manualmente y cuando es posible, se debe incluir toda la lesión objetivo, así como los tejidos circundantes. La máxima sensibilidad para el registro elastográfico se debe utilizar para dar la evaluación elástica final y debido a que las imágenes elastográficas tienden a mostrar colores cambiantes rápidos, se requiere una imagen estable durante al menos 5 segundos para la definición final del patrón de color [83]. Las primeras investigaciones clínicas con elastografía se centraron en la evaluación de las masas mamarias. En las elastografías para evaluar las masas en los cánceres de mama se describieron tres patrones diferentes; una masa o nódulo bien definido, muy duro (oscuro); Una masa moderadamente dura que contiene focos mucho más duros (más oscuros) dentro de él; y una masa con un núcleo central muy oscuro o duro. [84] Se realizó elastografía en 108 pacientes con un tumor mamario potencial con lesiones mamarias focales confirmadas citológica o histológicamente (59 benignas, 49 malignas). El tumor y el tejido sano se diferenciaron mediante la medición de la elasticidad basada en la correlación entre las propiedades del tejido y el módulo de elasticidad. Los resultados de la exploración en modo B y la elastogra-

fía se compararon con los de la histología y los hallazgos ecográficos anteriores. Los resultados indicaron que la elastografía mejora la especificidad del diagnóstico de lesiones mamarias y es un nuevo enfoque prometedor para el diagnóstico del cáncer de mama. [85] Para la EUS-EG cualitativa, se han descrito diferentes patrones [83], Giovannini y colaboradores publicaron la primera experiencia con EUS-EG cualitativa en lesiones pancreáticas sólidas. [86] Analizaron 24 masas pancreáticas utilizando un sistema de puntuación subjetivo basado en diferentes patrones de color. Las lesiones que aparecen en su mayor parte azules (más duras) fueron clasificadas como malignas. Sobre la base de esta clasificación, la sensibilidad y especificidad para la detección de malignidad fue de 100% y 67%, respectivamente. Los investigadores realizaron una clasificación más refinada. La puntuación 1 (tejido pancreático normal) fue dada a un área elastográfica homogénea baja (suave o verde). La puntuación 2 (fibrosis) fue dada a imágenes con heterogeneidad del área elastográfica en el rango de tejidos blandos (verde, amarillo y rojo). La puntuación 3 (adenocarcinoma pancreático temprano) fue dada a una imagen elastográfica que era en gran parte azul (dura) con una heterogeneidad mínima. La puntuación 4 (una lesión hipervascular, como un tumor neuroendocrino o metástasis pancreática pequeña) fue dada a una imagen con una región hipoecoica en el centro del tumor, con apariencia de una pequeña zona verde rodeada de tejido azul o más duro. Por último, la puntuación 5 (adenocarcinoma pancreático avanzado) se asignó a lesiones que eran en gran parte azul en las imágenes de elastografía, pero con la heterogeneidad de los colores de los tejidos más blandos que representan la necrosis. Posteriormente, Giovannini y colaboradores publicaron los resultados de un estudio multicéntrico, que incluía 121 masas pancreáticas [87]. La EUS-EG cualitativa mostró un aspecto maligno (color azul) para todos los adenocarcinomas pancreáticos, tumores endocrinos, metástasis pancreáticas y sarcomas pancreáticos. Todas las masas inflamatorias presentaron un aspecto benigno (verde mixto y baja intensidad de azul). Utilizando la clasificación anterior, considerando la puntuación 1 y 2 como benigna y 3 a 5 como maligna, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en la diferenciación entre las masas pancreáticas benignas y malignas fueron 92%, 81%, 93% y 78%. Iglesias-García y colaboradores publicaron su experiencia con EUS-EG cualitativa en 130 pacientes con masas pancreáticas sólidas y 20 controles [83]. Los investigadores detectaron cuatro patrones diferentes, similares a los descritos por Giovannini y sus colegas. Estos incluyen un patrón verde homogéneo presente sólo en

el páncreas normal; Un patrón heterogéneo, verde predominante, con ligeras líneas amarillas y rojas, presente sólo en las masas pancreáticas inflamatorias; Un patrón heterogéneo, predominante en azul, con ligeras áreas verdes y líneas rojas y un aspecto geográfico, presente principalmente en tumores malignos pancreáticos (entre ellos el adenocarcinoma pancreático); Y un patrón azul homogéneo, presente sólo en lesiones malignas neuroendocrinas pancreáticas. Utilizando esta clasificación, la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y negativos de la EUS-EG cualitativa para malignidad fueron 100%, 86%, 91% y 100% respectivamente. Janssen y colaboradores analizaron 20 pacientes con páncreas normal, 20 con pancreatitis crónica, y 33 con lesiones pancreáticas focales[88]. En el grupo páncreas normal la EUS-EG cualitativa mostró un patrón verde homogéneo, en el grupo de los tumores pancreáticos patrón heterogéneo azul y verde y para el grupo pancreatitis crónica patrón similar al encontrado en los tumores pancreáticos. Realizaron un subanálisis de los pacientes con lesiones pancreáticas focales, describiendo que todos los tumores presentaron un patrón similar, heterogéneo, mixto verde y azul, con distribución irregular, excepto el tumor neuroendocrino, que presentó un patrón más homogéneo. Concluyeron que los tumores pancreáticos y la PC no pueden distinguirse por la EUS-EG cualitativa, probablemente debido su estructura fibrosa similar.

Existen pocos datos disponibles sobre la utilidad de la EUS-EG cualitativa para el diagnóstico de PC. El estudio publicado por Janssen y colaboradores [88] mostró datos objetivos sobre la utilidad de la EUS-EG cualitativa en este campo. En este estudio, el subgrupo de pacientes con PC presentó patrones de color irregular, mezclando áreas verdes con presencia de hebras heterogéneas, predominantemente duras (azul). Estos cambios fueron claramente diferentes de los observados en el grupo control (pacientes sin enfermedad pancreática), que presentaron patrones homogéneos, predominantemente verdes y amarillos. En la experiencia de los autores, un páncreas normal presenta un patrón homogéneo verde predominante y un páncreas con PC presenta un patrón irregular y heterogéneo verde predominante con áreas mixtas aisladas (amarillo y azul) asociadas ( Figura 10).

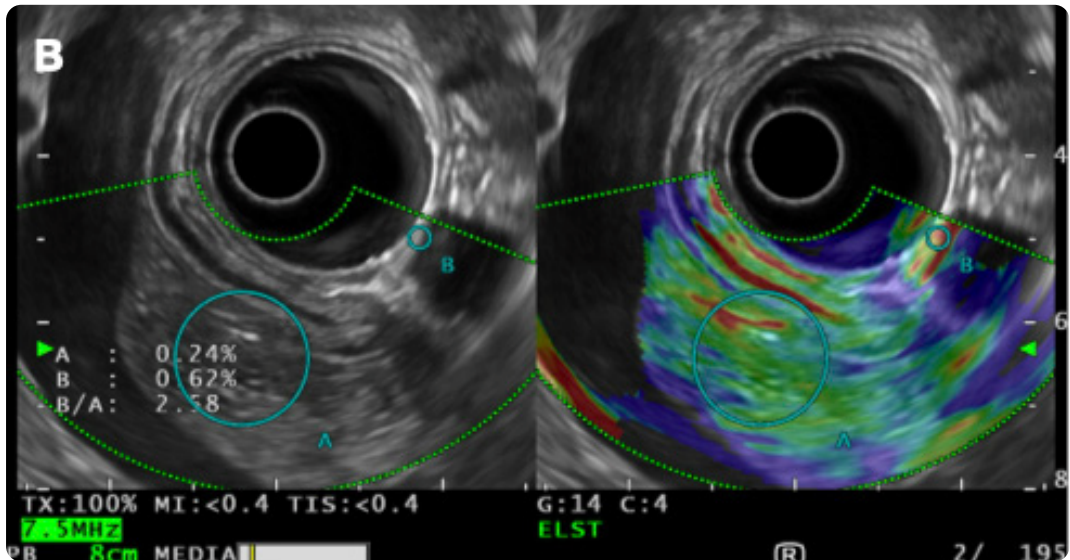
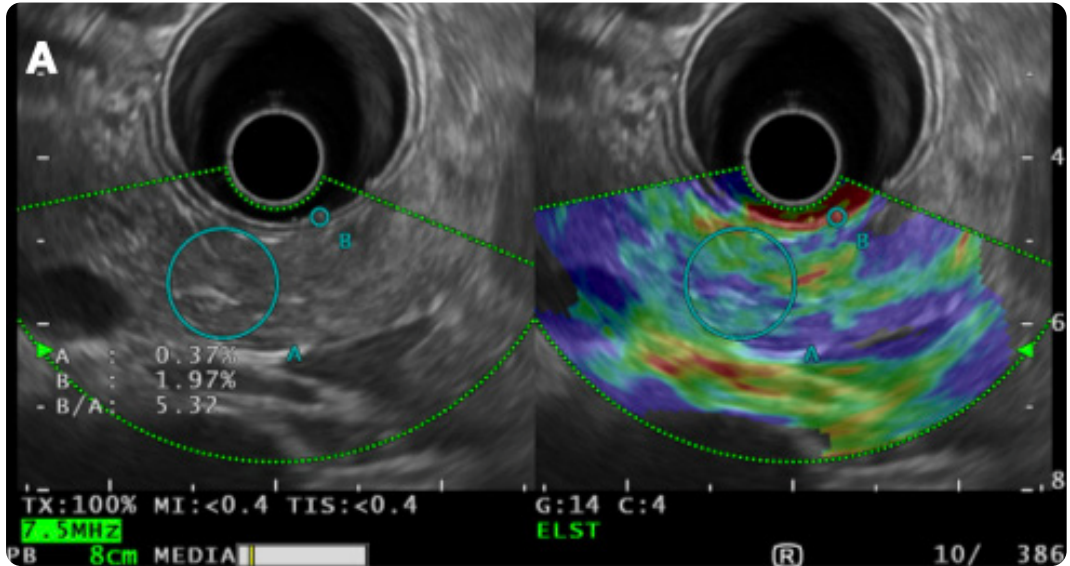
**Figura 10.** EUS-EG cualitativa. En la imagen de la izquierda muestra EUS en modo B en cuerpo de páncreas. En la derecha vemos un ejemplo de EUS-EG cualitativa en la cabeza de páncreas. Muestra un patrón heterogéneo de predominio verde con zonas mixtas ( amarillas / azules).



### 1.3.3. Elastografía cuantitativa; EUS-EG cuantitativa.

La EUS-EG cuantitativa se basa en el cálculo de la relación de deformación basada en la imagen EUS-EG cualitativa. La relación de deformación se desarrolló para agregar información diagnóstica cuantitativa al reconocimiento de patrones. Se basa en el supuesto de que la dureza del tejido conectivo o graso no varía entre los individuos. Teniendo en cuenta que los colores obtenidos durante la evaluación elastográfica son relativos a cada región de interés (ROI), la relación entre los patrones de color de las lesiones y el tejido circundante a veces proporciona los datos más significativos. El software extrae varias características de imágenes en tiempo real. Convierte los valores de color dentro del ROI en un valor relativo de deformación y calcula otras características de la imagen elastográfica, tales como la media del valor relativo de deformación, la desviación estándar del valor relativo de deformación y la proporción de la región azul en la región analizada.[74] El cálculo de la relación de deformación se basa en la imagen EUS-EG cualitativa obtenida durante el procedimiento estándar. Se seleccionan dos áreas (A y B) del ROI para el análisis EUS-EG cuantitativa. El área A representa el área de la lesión objetivo, incluyendo la mayor área posible de la lesión. El área B se refiere a un área de referencia blanda (roja) fuera del área bajo investigación, siendo la pared del intestino la mejor opción para seleccionar. El cociente  $B / A$  (relación de deformación o “strain ratio”) es la medida de la evaluación EUS-EG cuantitativa [89](Figura 3)

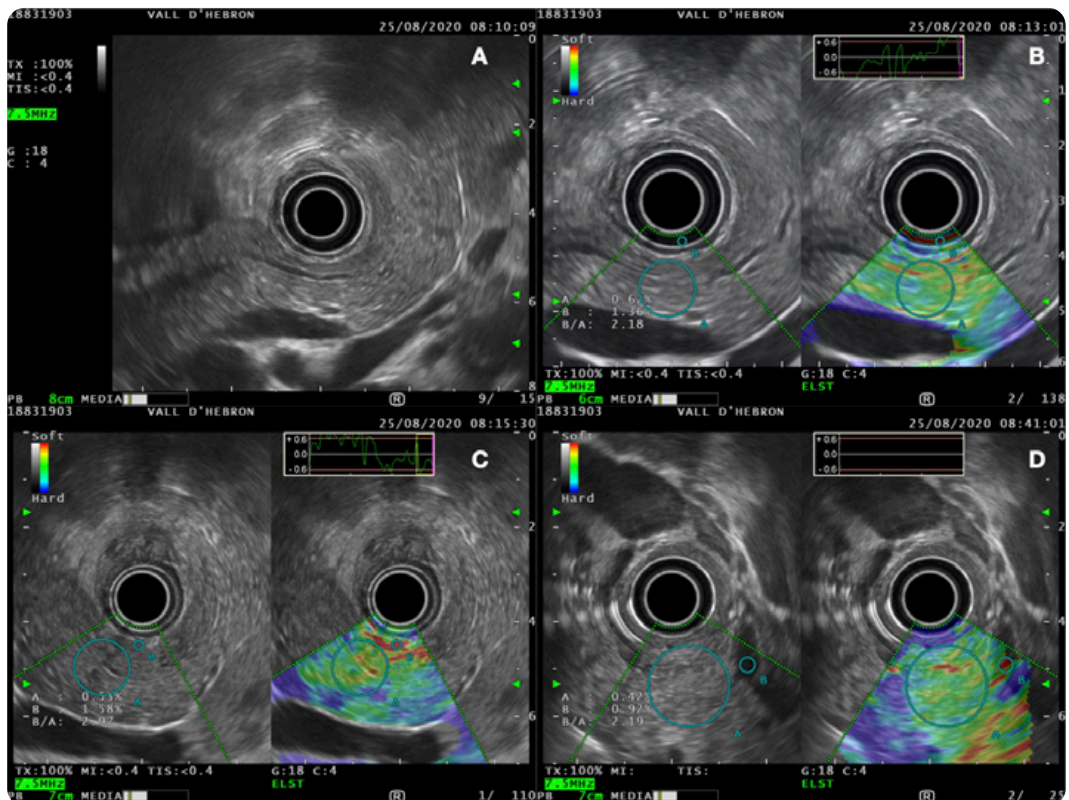
**Figura 11.** EUS-EG cuantitativa. Se seleccionan dos áreas, el área A representa el área de la lesión objetivo, incluyendo la mayor área posible de la lesión. El área B se refiere a un área de referencia blanda (roja) fuera del área bajo investigación, siendo la pared del intestino la mejor opción para seleccionar. El cociente B / A (relación de deformación o "strain ratio") es la medida de la evaluación elastográfica cuantitativa. En la imagen A calculamos el "strain ratio" en cuerpo de páncreas B/A= 5.32. Imagen B en cabeza de páncreas el "strain ratio" es de 2.58.



La relación de deformación se desarrolló para agregar información cuantitativa de diagnóstico al reconocimiento de patrones. Lo que debemos tener en cuenta es que los colores representados en este sistema son relativos a cada región de interés (ROI). En este contexto, la relación entre los patrones de color de las lesiones y las del tejido circundante a veces proporciona los datos más significativos [10]. Itoh et al evaluaron el rendimiento diagnóstico de la EUS-EG cuantitativa para diferenciar las lesiones mamarias benignas de las malignas. Se incluyeron 111 mujeres que tenían lesiones mamarias (59 benignas, 52 malignas). La media de elasticidad fue de 4,2 para lesiones malignas y 2,1 para lesiones benignas ( $p < 0,001$ ). El trabajo preliminar en la EUS-EG cuantitativa del tejido mamario ha demostrado que puede clasificar correctamente la mayoría de las masas benignas y malignas.[78] García-Iglesias y colaboradores evaluaron la utilidad de la EUS-EG cuantitativa en el diagnóstico de la PC. Se incluyeron un total de 178 pacientes, que fueron clasificados según la clasificación de Rosemont. El coeficiente de elasticidad o "strain ratio" fue significativamente diferente en los distintos grupos: 1,80 (IC 95%: 1,73-1,80) en páncreas normal; 2,40 (IC 95%: 2,21-2,56) en indeterminados para PC; 2,85 (IC 95%: 2,69-3,02) en sugestivos de PC, y 3,62 (IC 95%: 3,24-3,99) en consistentes con PC ( $p < 0,001$ ). También se encontró una excelente correlación entre el número total de criterios EUS y el coeficiente de elasticidad ( $r = 0,801$ ;  $p < 0,0001$ ). [90]. En el estudio de Itoh y colaboradores el objetivo era diagnosticar el grado de fibrosis pancreática a través de la EUS-EG cuantitativa. Se incluyeron 58 pacientes pendientes de pancreatemia por tumores pancreáticos. Se estudió la EUS-EG cuantitativa de la parte de páncreas sano antes de la pancreatemia. Las imágenes preoperatorias de EUS-EG cuantitativa en el páncreas sano se cuantificaron estadísticamente y los resultados se compararon retrospectivamente con la fibrosis histológica post operatoria en la misma área. La fibrosis histológica se clasificó en 4 categorías (fibrosis normal, fibrosis leve, fibrosis marcada y fibrosis severa). Utilizando la media, el área bajo las curvas ROC para el diagnóstico de fibrosis leve, la fibrosis marcada y la fibrosis severa fueron 0,90, 0,90 y 0,90, respectivamente. La conclusión fue que el grado de fibrosis pancreática puede ser evaluado con precisión mediante la EUS-EG cuantitativa del páncreas distal al tumor.[91]

### 1.3.4. Aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de Páncreas normal

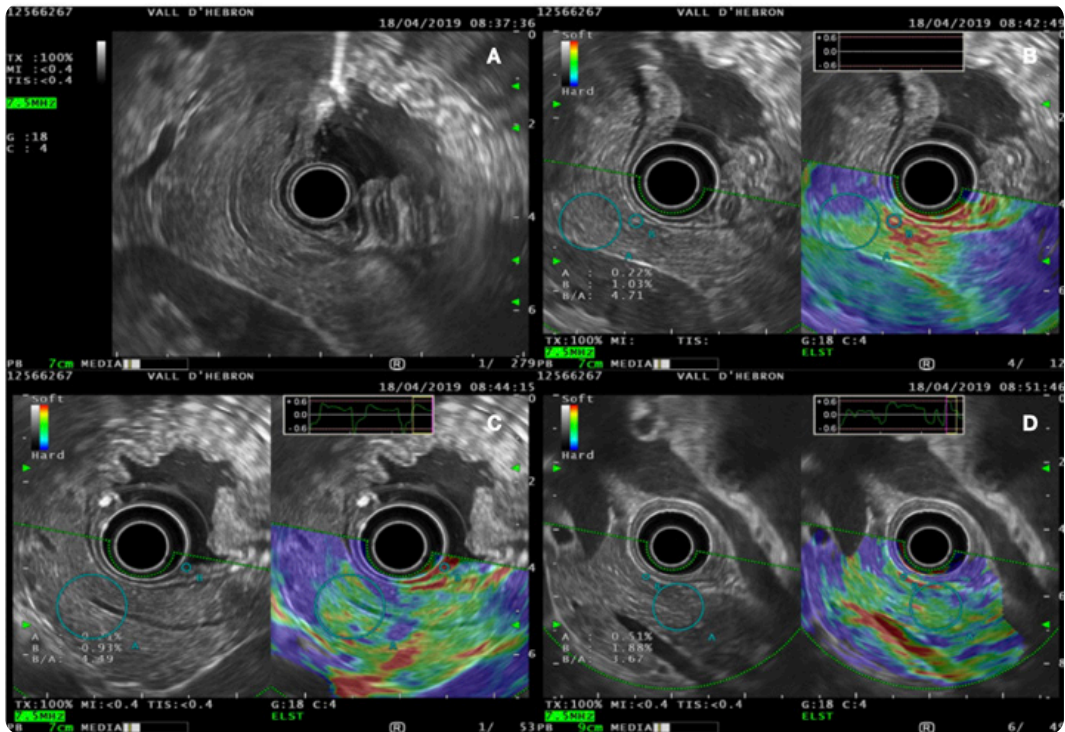
**Figura 12.** Aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de páncreas normal. A. EUS en modo B en cuerpo de páncreas. EUS-EG cualitativa cola (B), cuerpo (C) y cabeza(D) de páncreas presentan un patrón homogéneo de predominio verde. EUS-EG cuantitativa cola de páncreas SR 2.18. EUS-EG cuantitativa cuerpo de páncreas SR 2.97. EUS-EG cuantitativa cabeza de páncreas SR 2.19.





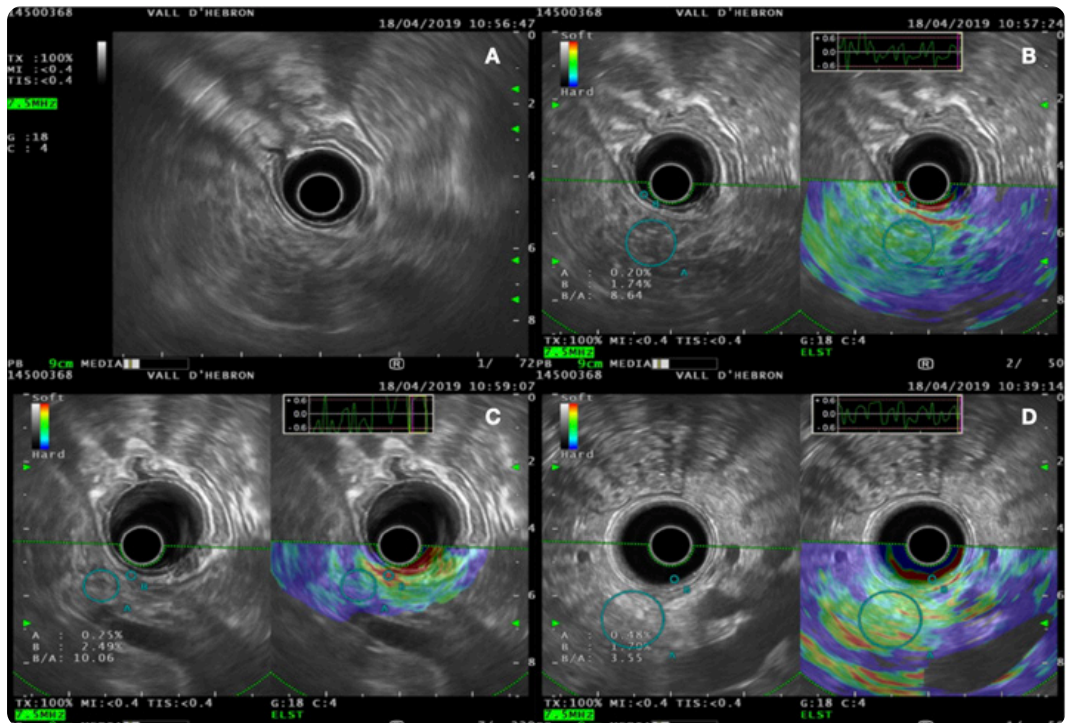
### 1.3.5. Aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de Pancreatitis crónica indeterminada

**Figura 13.** Ejemplo aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de Pancreatitis crónica indeterminada. A. EUS cola de páncreas muestra pared del conducto de wirsung hiperecoico en más del 50% en cuerpo y cola, ramas secundarias dilatadas. B. EUS-EG cualitativa cola de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules/amarillas). EUS-EG cuantitativa cola de páncreas; cálculo del strain ratio en cola de páncreas  $B/A = 4.71$ . C. Ecoendoscopia cuerpo de páncreas; Estrías ( líneas hiperecoicas de 3 mm o más en al menos 2 direcciones de planos diferentes ). EUS-EG cualitativa cuerpo de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules / amarillas). EUS-EG cuantitativa cola de páncreas; cálculo del strain ratio en cola de páncreas  $B/A = 4.49$ . D. EUS cabeza de páncreas. EUS-EG cualitativa cabeza de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules/amarillas). EUS-EG cuantitativa cola de páncreas; cálculo del strain ratio en cola de páncreas  $B/A = 3.67$ .



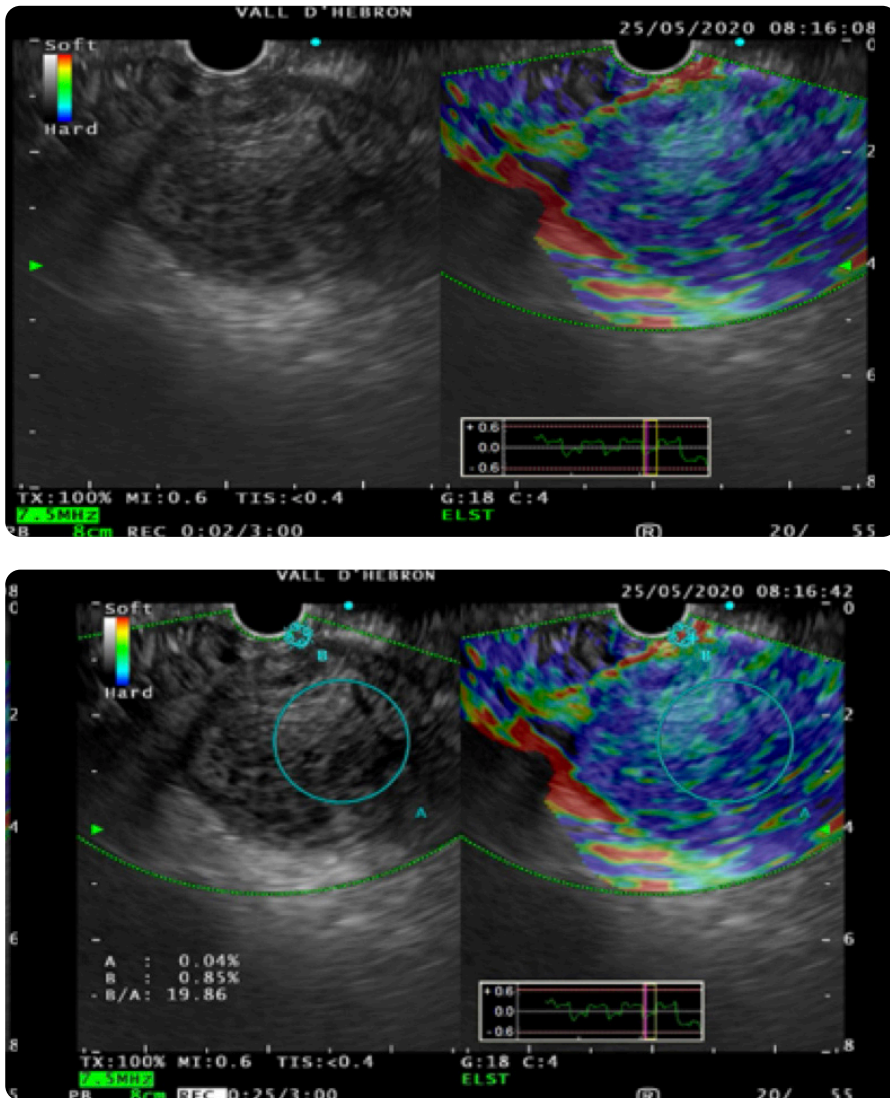
### 1.3.6. Aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de Pancreatitis crónica consistente

**Figura 14.** Ejemplo de la aplicación de la EUS-EG cualitativa y cuantitativa en un caso de Pancreatitis crónica consistente. A. Ecoendoscopia cola de páncreas muestra lobularidad difusa del parénquima B. EUS-EG cualitativa cola de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules /amarillas). EUS-EG cuantitativa cola de páncreas; cálculo del SR,  $B/A = 10.06$ . C. EUS-EG cualitativa cuerpo de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules /amarillas). EUS-EG cuantitativa cuerpo de páncreas; cálculo del SR,  $B/A = 8.64$ . D. EUS-EG cualitativa cabeza de páncreas patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules /amarillas). EUS-EG cuantitativa cabeza de páncreas; cálculo del SR,  $B/A = 3.55$ .



### 1.3.7. Aplicación de la EUS-EG cualitativa y EUS-EG cuantitativa en un tumor pancreático

Figura 15. Ejemplo de EUS-EG cualitativa y EUS-EG cuantitativa en un tumor pancreático. La EUS muestra un tumor en cola de páncreas; una masa hipocóica, heterogénea, de 40 mm. con márgenes mal definidos. La EUS EUS-EG cualitativa muestra un patrón heterogéneo azul con ligeras líneas verdes. La EUS-EG cuantitativa cálculo del SR  $B/A= 19.86$ . Se efectuó punción guiada por EUS con aguja de 22 gauge y la anatomía patológica resultó Adenocarcinoma ductal de páncreas.



#### 1.4. CLASIFICACIÓN DE ROSEMONT; CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA PC

La utilización de la EUS para el diagnóstico de la PC fue descrita en 1986 [92]. Había una laguna para la estandarización de la EUS en el diagnóstico de la PC; en la nomenclatura a utilizar, los criterios a utilizar y en la evaluación de la técnica. La EUS es una técnica operador dependiente, y el diagnóstico de PC es basado en criterios subjetivos asociados con variabilidad. Estos problemas y la ausencia de referentes estándar validados hacía una limitación de la EUS para tomar decisiones. Se realizó un congreso internacional de consenso celebrado en Rosemont, Illinois (Abril 13 y 14 de 2007). [37] Acudieron al congreso ecoendoscopistas de Norte América y Japoneses que eran expertos en la evaluación y manejo de la PC. Los puntos de la conferencia era unificar hallazgos, características y nomenclatura de PC y crear un consenso de criterios EUS para el diagnóstico de PC. Durante la conferencia se centraron en 4 tópicos;

1. Características parenquimatosas de la PC
2. Características ductales de la PC,
3. Correlación de las imágenes EUS con los hallazgos histológicos
4. Desarrollo de un sistema EUS diagnóstico.

##### 1. Características parenquimatosas de pancreatitis crónica

*Los focos hiperecoicos con sombra acústica posterior* era considerada como criterio Mayor A. Este hallazgo es definido como la presencia de estructuras ecogénicas  $\geq 2$  mm en longitud y que produce sombra posterior. Al menos 3 de estas estructuras son necesarias para considerar el hallazgo como un criterio de PC.

*Lobularidad* era definida ecoendoscópicamente como lóbulo bien circunscrito, de  $\geq 5$ mm. Son necesarios al menos 3 lóbulos para considerar este criterio presente. Cuando los lóbulos son contiguos el hallazgo se denomina lobularidad en panal de abejas y es considerado un criterio Mayor B. Cuando los 3 o más lóbulos no son contiguos es considerado un criterio menor.

La presencia de focos hiperecoicos, sin sombra acústica representa un criterio menor de PC. Estos son definidos como estructuras ecogénicas  $\geq 3$  mm en longitud y sin sombra acústica. Se necesitan 3 o más estructuras para considerar cómo criterio.

El cuarto hallazgo parenquimatoso de PC son los *quistes*. Es considerado un criterio menor de PC. Los quistes son definidos como estructuras anecoicas, redondeadas o elípticas que miden  $\geq 2$  mm.

El quinto y último hallazgo parenquimatoso de PC descrito son *estrías*. Por definición, estrías son líneas hiperecoicas  $\geq 3$  mm de longitud en al menos 2 direcciones de planos diferentes. Es clasificado cómo criterio menor de PC.

Tabla 8. Hallazgos EUS parenquimatosos de PC

Focos hiperecoicos parenquimatosos de $\geq 2$ mm con sombra acústica	Criterio Mayor A
Lobularidad difusa del páncreas (3 lóbulos contiguos o más)	Criterio Mayor B
3 o más lóbulos no contiguos	Criterio Menor
Focos hiperecoicos sin sombra posterior $\geq 2$ mm	Criterio Menor
Quistes	Criterio Menor
Líneas hiperecoicas de $\geq 3$ mm. De longitud en planos diferentes	Criterio Menor

## 2. Características ductales de pancreatitis crónica

Los cálculos en el conducto principal o conducto de *wirsung* que es definido como estructuras ecogénicas con sombra acústica posterior, es el criterio más predictivo de PC y se considera criterio Mayor A.

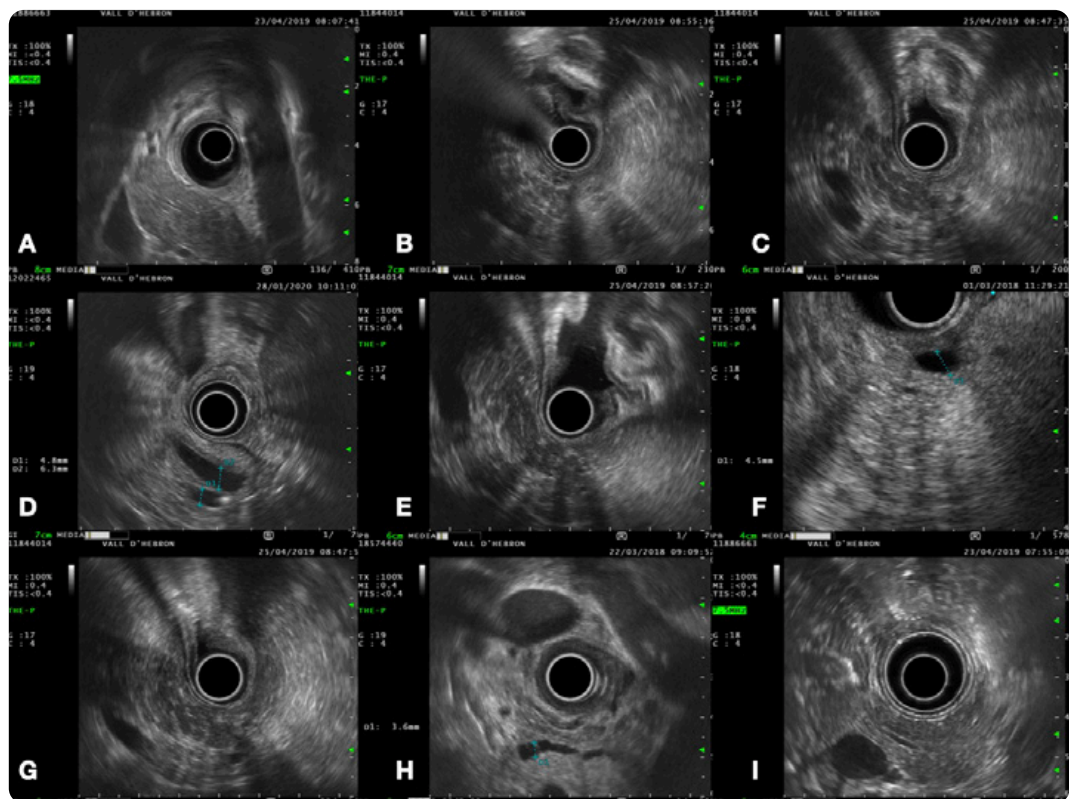
El resto de hallazgos ductales de PC son considerados criterios menores. Un contorno irregular del conducto principal, 3 o más ramas secundarias dilatadas (estructuras anecoicas cada una mide 1 mm), conducto pancreático principal dilatado ( $\geq 3.5$  mm cuerpo o  $> 1.5$  mm en cola) o pared hiperecoica del conducto principal (pared hiperecoica en más del 50% en cuerpo y cola).

El consenso al que se llegó fue un sistema diagnóstico aplicable independientemente del sexo del paciente, edad, índice de masa corporal, ingesta de alcohol, tabaco u otras variables clínicas. La propuesta de categorizar los hallazgos EUS de PC como Mayor y Menor está basado en la premisa que no todos los hallazgos tienen el mismo valor predictivo positivo. Los criterios Mayores eran divididos en Mayor A (focos hiperecoicos con sombra y cálculos en el conducto principal ) y Mayor B (lobularidad difusa tipo panel de abejas). Los criterios menores incluidos 1) quistes, 2) dilatación del conducto principal, 3) contorno del conducto principal irregular, 4) ramas secundarias dilatadas, 5) pared del conducto principal hiperecoico, 6) estrías, 7) focos hiperecoicos (sin sombra) y 8) lobularidad focal (lóbulos no contiguos).

Tabla 9. Hallazgos EUS ductales de la PC

Cálculos en el conducto principal	Criterio Mayor A
Contorno irregular del conducto principal	Criterio Menor
3 o más conductos secundarios dilatados $\geq 1$ mm.	Criterio Menor
Dilatación del cto principal $\geq 3.5$ mm en cuerpo o $\geq 1.5$ mm en cola	Criterio Menor
Conducto principal hiperecoico en más del 50% cuerpo y cola	Criterio Menor

**Figura 16.** Hallazgos EUS de consenso de Rosemont para el diagnóstico de PC. A. Imagen ecoendoscópica de la cabeza de páncreas que muestra un páncreas normal. B. Focos hiperecoicos parenquimatosos con sombra acústica. Criterio Mayor A C. Lobularidad difusa del páncreas (3 o mas lóbulos contiguos) Criterio Mayor B D. Dilatación de wirsung y cálculo en su interior. Criterio Mayor A .D1:dilatación wirsung 4.8 mm. D2: colédoco 6.3 mm. E. Focos hiperecoicos sin sombra acústica posterior Criterio Menor F. Quiste pancreático Criterio Menor G. Estrías (líneas hiperecoicas de 3 mm o más en al menos 2 direcciones de planos diferentes) Criterio Menor H. Conducto de wirsung dilatado, 3.6 mm en cuerpo de páncreas Criterio Menor I. Pared del conducto de wirsung hiperecoico en más del 50% en cuerpo y cola Criterio Menor.



### 3. Correlación de las imágenes EUS con los hallazgos histológicos:

Es difícil correlacionar las características EUS de PC con las características histológicas. Aunque los autores japoneses enfatizan de la importancia de la fibrosis perilobulillar e interlobulillar en el diagnóstico de PC, los métodos endoscópicos de obtención de tejido demuestran principalmente sólo fibrosis intralobulillar. El tamaño limitado de la muestra obtenida mediante EUS dificulta la verificación de la presencia de fibrosis interlobulillar y la relación con las estructuras circundantes. Además, las características histológicas propuestas de la PC siguen siendo controvertidas incluso cuando se evalúan muestras quirúrgicas. El tamaño limitado de la PAAF o Trucut complican este debate.[93][94] Por lo tanto, en este momento no estamos incorporando características citológicas o histológicas de muestras obtenidas mediante PAAF guiada por EUS o biopsia Trucut guiada por EUS en los criterios. En cambio, se propuso una correlación entre las características de la EUS y los hallazgos patológicos basados en la opinión de expertos, pero entendiendo las limitaciones de hacerlo.[37] En las primeras etapas de la PC relacionada con el alcohol, los tabiques finos y pequeños que normalmente se ven dentro del parénquima se vuelven más gruesos, con áreas de fibrosis cerca de los tabiques. También se puede ver el conducto principal prominente. En la enfermedad más avanzada, los tabiques se vuelven más gruesos, acompañados de un conducto principal irregular y dilatado, atrofia parenquimatosa y cambios grasos focales. En la etapa final se caracteriza por un conducto principal difusamente dilatado, focos hiperecoicos, tabiques gruesos y lobularidad. Se propuso que la presencia de múltiples bandas hiperecoicas que rodean áreas del parénquima representa fibrosis.[37] Estas bandas no representan lóbulos histológicamente y no se corresponden perfectamente con unidades fisiológicas dentro del páncreas, sino que representan áreas que han sido separadas por bandas de fibrosis. A medida que estas bandas se hacen más grandes, los hallazgos más discretos se hacen evidentes en EUS. Estos hallazgos pueden ser focales, difusos o multifocales.



Tabla 10. Correlación de las imágenes EUS de la PC con los hallazgos histológicos.

IMAGEN EUS	CRITERIO	CORRELACIÓN HISTOLÓGICA
Focos hiperecoicos parenquimatosos de $\geq 2$ mm con sombra acústica	Mayor A	calcificaciones en el parénquima
Lobularidad difusa del páncreas (3 lóbulos contiguos o más)	Mayor B	se desconoce
3 o más lóbulos no contiguos	Menor	se desconoce
Contorno del conducto principal irregular	Menor	se desconoce
Focos hiperecoicos sin sombra posterior $\geq 2$ mm	Menor	se desconoce
Quistes	Menor	seudoquiste
Líneas hiperecoicas de $\geq 3$ mm. de longitud en planos diferentes	Menor	se desconoce
Cálculos en el conducto principal	Mayor A	cálculos
3 o más conductos secundarios dilatados $\geq 1$ mm. secundarios	Menor	ectasia conductos
Dilatación del cto principal $\geq 3.5$ mm en cuerpo principal o $\geq 1.5$ mm en cola	Menor	dilatación conducto
Conducto principal hiperecoico en más del 50% cuerpo y cola	Menor	fibrosis ductal

#### 4. Desarrollo de un sistema EUS diagnóstico:

El objetivo subyacente de esta conferencia fue desarrollar un consenso inicial con respecto a la definición, utilidad y aplicabilidad de los criterios convencionales de PC. Representan una mejora sobre los medios actuales de diagnóstico de EUS, que asigna igual importancia a cada criterio. Tenemos la intención de aplicar estos criterios de una manera que proporcione un medio fácil y reproducible de diagnóstico EUS y clasificación de PC para que puedan usarse para ayudar a guiar la atención del paciente y el diseño de estudios futuros. Es de destacar que los expertos revisaron cada característica EUS con su definición correspondiente y observaron un valor de  $k$  para la confiabilidad interobservador mayor de 0.7 para cada característica. Este buen nivel de confiabilidad se logró después de una extensa revisión de la literatura

seguida de una deliberación entre los participantes.[37] El sistema de diagnóstico se aplica independientemente del sexo, la edad, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y tabaco y otras variables clínicas del paciente, reconociendo que algunos de estos factores conducen a una mayor probabilidad de condiciones patológicas. El propósito de categorizar las características EUS de PC como mayores y menores se basó en la premisa de que no todas las características tienen el mismo valor predictivo positivo o confiabilidad. La opinión consensuada sobre el diagnóstico EUS de PC resultado de las exploraciones fue “consistentes con PC” se logran mediante (1) 1 criterio mayor A y <sup>3</sup> 3 criterios menores, (2) 1 criterio mayor A y 1 criterio mayor B, o (3) 2 criterios mayores A. Los resultados de las exploraciones EUS “sugestivos de PC” se logran mediante (1) 1 criterio mayor A y menos de 3 criterios menores, (2) 1 criterio Mayor B y <sup>3</sup> 3 menores, o (3) 5 o más criterios menores. Las exploraciones “indeterminados para PC” se logran mediante (1) 3 o 4 criterios menores (2) 1 criterio mayor B solo o con menos de 3 criterios menores. Las exploraciones “normales” se obtienen mediante 2 criterios menores o no presencia de criterios.

**Tabla 11.** Clasificación de la pancreatitis crónica según los criterios de Rosemont

<p><b>GRADO 1 o DIAGNÓSTICO DE PÁNCREAS NORMAL</b> 2 criterios menores, no criterios mayores</p>
<p><b>GRADO 2 o DIAGNÓSTICO INDETERMINADO PARA PANCREATITIS CRÓNICA</b> 3 a 4 criterios menores, no criterios mayores Criterio mayor B solo o con &lt; 3 criterios menores</p>
<p><b>GRADO 3 o DIAGNÓSTICO SUGESTIVO DE PANCREATITIS CRÓNICA</b> 1 criterio mayor A + &lt; 3 criterios menores 1 criterio mayor B + ≥3 criterios menores ≥5 criterios menores ( cualquiera)</p>
<p><b>GRADO 4 o DIAGNÓSTICO CONSISTENTE DE PANCREATITIS CRÓNICA</b> 1 criterio mayor A + ≥3 criterios menores 1 criterio mayor A + criterio mayor B 2 criterios mayores A</p>





SITUACIÓN ACTUAL.  
JUSTIFICACIÓN TESIS



## SITUACIÓN ACTUAL. JUSTIFICACIÓN TESIS

---

Tal y cómo se ha comentado anteriormente para llegar al diagnóstico de pancreatitis crónica (PC) la prueba de referencia es la histología. Sin embargo la morbimortalidad de la biopsia pancreática es elevada. En la práctica clínica se ha propuesto utilizar la resonancia magnética (RMN) o la ecoendoscopia (EUS) como métodos diagnósticos para el diagnóstico de la PC. El método EUS que utilizamos para el diagnóstico de los diferentes grados de PC se basa en los criterios de Rosemont, pero estos criterios presentan una elevada variabilidad interobservador. La información obtenida mediante EUS elastografía (EUS-EG) nos da un índice de elasticidad de los tejidos y esto podría estar relacionado con los hallazgos histopatológicos. Los resultados EUS-EG se expresan de 2 maneras: mediante colores que representan la elasticidad (EUS-EG cualitativa) o mediante un número que se corresponde con la elasticidad (EUS-EG cuantitativa). La información obtenida mediante EUS-EG al ser más objetiva podría permitir un diagnóstico y clasificación de la PC más reproducible, sin embargo la correspondencia con los criterios de Rosemont y la elastografía no ha sido confirmado.





HIPÓTESIS





## HIPÓTESIS

---

La hipótesis que se propone en este estudio es que la información obtenida mediante EUS-EG es útil para el diagnóstico y clasificación de la PC.





**OBJETIVOS**



## OBJETIVOS

---

Los objetivos de este estudio son los siguientes:

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Evaluar la eficacia de la EUS-EG cualitativa y la EUS-EG cuantitativa como test diagnóstico y clasificadorio para la PC.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

2. Valorar la sensibilidad y especificidad de los resultados obtenidos mediante EUS-EG cualitativa para el diagnóstico y la clasificación de la PC de acuerdo con los grupos definidos por los criterios de Rosemont .
3. Valorar la sensibilidad y especificidad de los resultados obtenidos mediante EUS-EG cuantitativa para el diagnóstico y la clasificación de la PC de acuerdo con los grupos definidos por los criterios de Rosemont.





PACIENTES Y MÉTODO





## PACIENTES Y MÉTODO

### 5.1. TIPO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio retrospectivo y unicéntrico en el *Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona* para evaluar el diagnóstico y estadificación de PC mediante EUS y EUS-EG cualitativa y cuantitativa. Para ello se utilizó la información recogida en la base de datos prospectiva del servicio de aquellos pacientes a los que se había realizado una EUS diagnóstica entre el periodo mayo 2014 a julio de 2018.

Antes de realizar la exploración los pacientes consintieron que sus datos anonimizados fueron recogidos para finalidad médica. El uso de estos datos para el presente estudio fue evaluado favorablemente por el Comité Ético de Investigación Clínica del *Hospital Universitario Vall d'Hebron*; PR(AG)360/2016 ( Ver Anexo 2).

### 5.2.CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### Criterios de inclusión

- Todos los pacientes que tenían programada en el servicio de endoscopia del *Hospital vall d'Hebron* una EUS diagnóstica del tracto gastrointestinal alto en el periodo de mayo de 2014 a junio de 2018.

#### Criterios de exclusión

- Se excluyeron los pacientes con una lesión pancreática mayor de 2 cm. de diámetro. Se consideró que este tipo de lesiones puede producir cambios en el parénquima y en los conductos del páncreas similares a los producidos por una PC y por lo tanto alterar los resultados.
- Se excluyeron los pacientes con edad menor a 18 años y mujeres con gestación activa.

### 5.3 PROCEDIMIENTO ENDOSCOPICO

Previa a la realización de la EUS al Servicio de Endoscopia del *Hospital Vall d'Hebron* todos los pacientes leían y firmaban un consentimiento informado en el que se explicaba en que consistía la prueba EUS y de sus posibles complicaciones, en que consistía una sedación realizada por el servicio de anestesiología y sus complicaciones así como la utilización de sus datos clínicos.

El equipo utilizado era un ecoendoscopio radial 160 de Olympus (GF-UE 160) y una sonda EUS radial (EVIS-ME2 Olympus PREMIER PLUS). La EUS integra en un mismo endoscopio imágenes de un endoscopio convencional e imágenes ecográficas que las obtenemos por la existencia de un transductor radial de 360° localizado en la punta del endoscopio. El EUS radial de 360° emite ultrasonidos perpendiculares al eje del endoscopio. La EUS era realizada por 2 ecoendoscopistas con experiencia (M.A. y M.M.).

El paciente era colocado en decúbito lateral izquierdo y bajo sedación se procedía a la introducción de EUS radial vía oral y se realizaba la exploración del tracto digestivo alto. A continuación se procedía al estudio del páncreas.

Primero se examinaba globalmente la glándula pancreática para descartar lesiones focales mediante EUS. Seguidamente se examinaba minuciosamente el parénquima pancreático y los conductos pancreáticos para identificar posibles cambios que sugirieran PC tanto con EUS convencional como con EUS-EG.

La EUS convencional en modo B del parénquima pancreático es una representación bidimensional de los ecos reflejados, en forma de puntos luminosos de claridad variable dependiendo de su frecuencia y profundidad, representadas en una escala de grises.

La EUS-EG consiste en la detección de diferentes grados de elasticidad dentro de la imagen en modo B representados con diferentes colores. Tenemos 2 formas de analizar la EUS-EG. La EUS-EG cualitativa y la EUS-EG cuantitativa.

En la EUS-EG cualitativa se consigue un patrón de colores. Las áreas de los tejidos duros se muestran en azul oscuro, las áreas de tejido medio-duras en azul-verde, las áreas de tejido intermedio en verde o amarillo y las partes de tejido blando en rojo. Durante el procedimiento se muestran 2 imágenes. La imagen EUS convencional de modo B en escala de grises en el lado derecho y la imagen EUS-EG cualitativa, el patrón de colores conseguido en el lado izquierdo.

La EUS-EG cuantitativa es un cálculo que se basa en la imagen EUS-EG cualitativa obtenida. Se seleccionan dos áreas (A y B), el área A representa el área de páncreas objetivo, incluyendo la mayor área posible. El área B se refiere a un área de referencia blanda (roja) fuera del área bajo investigación, siendo la pared del intestino la mejor opción para seleccionar. El cociente  $B / A$  (relación de deformación o strain ratio) es la medida de la evaluación EUS-EG cuantitativa.

Para realizar una evaluación EUS-EG correcta, la sonda necesita ser fijada a la pared simplemente ejerciendo la presión necesaria para obtener una imagen en modo B óptima y estable a 7,5 MHz.

La máxima sensibilidad para el registro elastográfico se debe utilizar para dar la evaluación elástica final y debido a que las imágenes EUS-EG tienden a mostrar colores cambiantes rápidos, se requiere una imagen estable durante al menos 5 segundos para la definición final del patrón de color.

## **5.4. VARIABLES A ESTUDIO**

### **5.4.1. Características basales**

De cada paciente se recogieron la edad de cada paciente, sexo, hábito tabáquico y el consumo de alcohol. El hábito tabáquico y el consumo de alcohol se recogieron como variables cualitativas. En los antecedentes de hábito tabáquico se consideró fumador aquella persona que fuma medio o un paquete al día. Exfumador aquella persona, que habiendo sido fumadora, no hubiera consumido tabaco en los últimos 12 meses. No Fumador: aquella persona que fuma menos de medio paquete al día o que nunca ha fumado. En los antecedentes de consumo de alcohol se consideró consumo de

alcohol si había consumido de forma diaria  $\geq 10$  gramos de alcohol que corresponde a una unidad de bebida estándar (U.B.E.). No consumo alcohol: la persona que había consumido 5 gramos de alcohol/día o  $\leq 3$  U.B.E. por semana o que nunca hubiera consumido. Ex consumo de alcohol no haber consumido de forma diaria  $\leq 10$  gramos de alcohol en los últimos 12 meses.[95]

Se recogió el motivo de exploración de la realización de la EUS diagnóstica del tracto gastrointestinal alto.

#### 5.4.2. Resultado de la EUS

##### **EUS convencional: CRITERIOS DE ROSEMONT**

A partir de los hallazgos ecoendoscópicos parenquimatosos y ductales del páncreas en cada paciente clasificamos en criterios mayores y menores de la clasificación de Rosemont. A partir del número y tipo de criterios mayores y del número de criterios menores clasificamos cada paciente en un grado de PC según los criterios de Rosemont. Páncreas normal o grado 1, indeterminado para PC o grado 2, sugestivo para PC o grado 3 y consistente para PC o grado 4.

##### **EUS-EG**

Analizamos la EUS-EG cualitativa y la EUS-EG cuantitativa

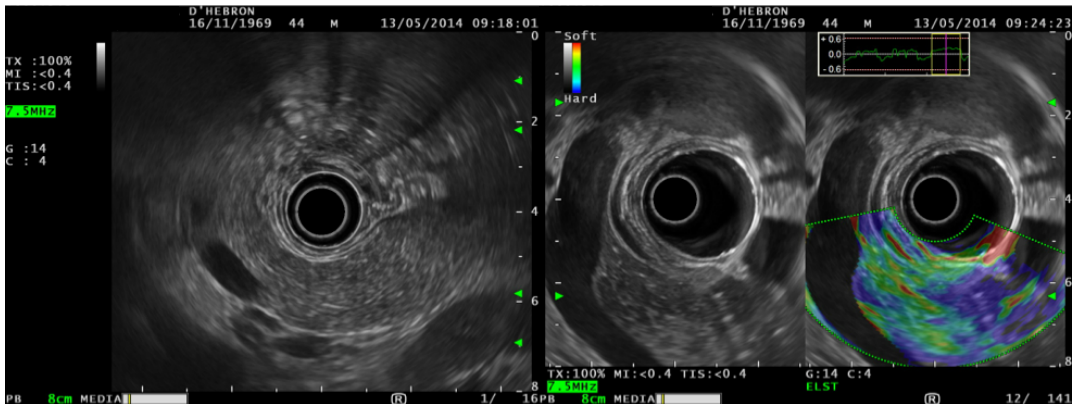
##### **EUS-EG cualitativa**

Para analizar la EUS-EG cualitativa clasificamos a los pacientes en 2 patrones;

- Un patrón homogéneo predominante verde y
- Un patrón irregular y heterogéneo verde predominante con áreas mixtas (amarillo y azul).

Evaluamos EUS-EG cualitativa en cola, cuerpo y cabeza de páncreas y anotamos un patrón predominante por paciente, sin anotar por las diferentes partes del páncreas (Figura 17).

**Figura 17.** EUS-EG cualitativa. En la imagen de la izquierda se muestra la EUS en modo B y la imagen de la derecha podemos ver un ejemplo de elastografía cualitativa en la cabeza de páncreas. Muestra un patrón heterogéneo de predominio verde con zonas mixtas ( amarillas / azules).



### EUS-EG cuantitativa

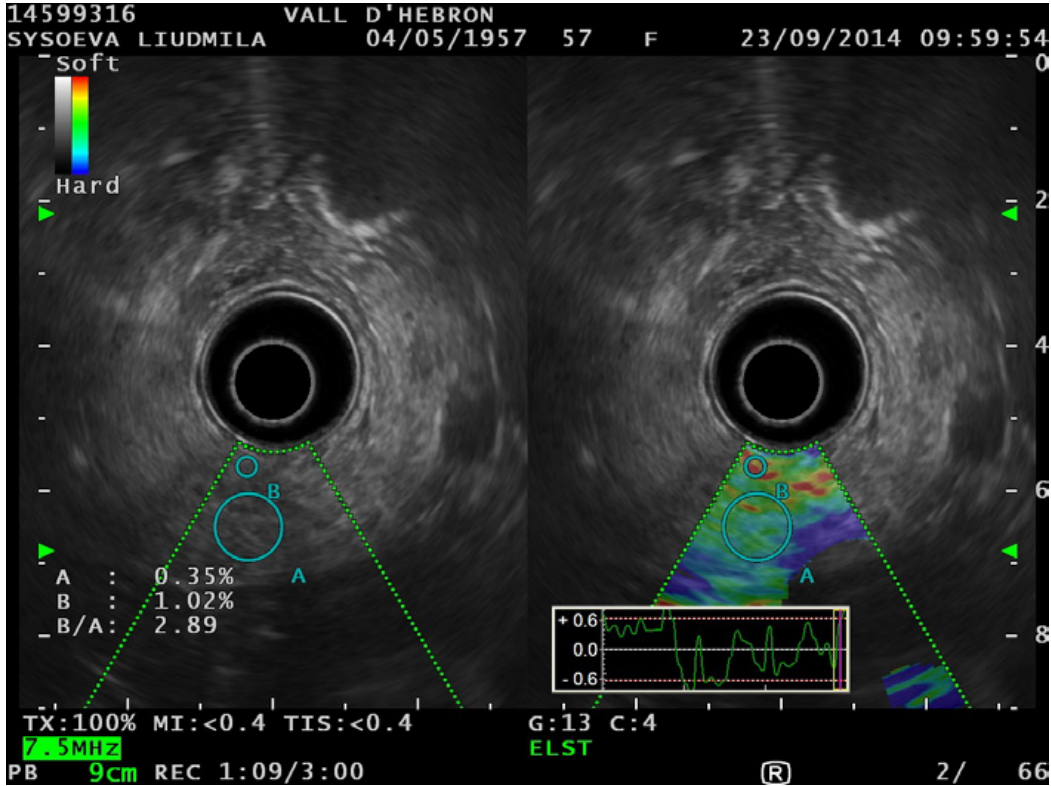
Calculamos la *EUS-EG cuantitativa de cola, cuerpo, cabeza y media del páncreas*.

Para el cálculo de la *EUS-EG cuantitativa cola de páncreas* con el transductor del EUS estable en la cola de páncreas calculamos la relación de deformación basada en la imagen EUS-EG cualitativa. Seleccionamos dos áreas (A y B) para el análisis elastográfico cuantitativo. El área A que representaba el área de parénquima de cola de páncreas. El área B una área de referencia blanda (roja) fuera del área bajo investigación, siendo la pared gástrica la mejor opción seleccionada. (Figura 18)

Para las variables *EUS-EG cuantitativa cuerpo y cabeza* realizamos el mismo cálculo.

La variable *EUS-EG cuantitativa media de páncreas* era la media obtenida de la variable *EUS-EG cuantitativa cola, cuerpo y cabeza de páncreas*.

Figura 18. EUS-EG cuantitativa. La imagen muestra la aplicación de la EUS-EG cuantitativa en la cola de páncreas. Calculamos el SR en cola de páncreas  $B/A = 2.89$ .



## 5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó un análisis descriptivo en función de los criterios diagnósticos de Rosemont. Para las variables cualitativas se calculan frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calculan medias (desviación típica) y medianas ( intervalos intercuartílicos). Todas las medidas se presentan con su intervalo de confianza al 95%.

Para contrastar la existencia de diferencias de las variables cualitativas con el tipo de diagnóstico se utilizó la prueba de chi cuadrado y si el número de casos esperado es menor de 5 la prueba exacta de Fisher . Para la variables cuantitativas dado el número de casos y la no simetría de alguna de las variables se utilizaron las pruebas no paramétricas de Kruskal -Wallis.

Finalmente se ha estimado el mejor punto de corte para cada valor de las elastografías, para la clasificación binaria del diagnóstico de Rosemont. Para ello se calculó el Area Bajo la Curva (AUC) de la curva ROC que grafica la sensibilidad y el porcentaje de falsos positivos (  $1 - \text{especificidad}$  ) si el punto de corte se sitúa en cada uno de los valores de la elastografía observados. En cada valor se calcula el índice de Youden (  $\text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$  ). El valor de la elastografía que obtuvo el máximo del índice de Youden fue seleccionado como punto de corte. Con este punto de corte calcularon las medidas diagnósticas habituales (sensibilidad, especificidad, % de falsos positivos y negativos, valores predictivos).

En todos los análisis se consideró un nivel de confianza del 95%, una significación estadística  $p < 0.05$  y los análisis fueron realizados con Stata 15.1







RESULTADOS



## RESULTADOS

### 6.1 Población del estudio

#### 6.1.1. Pacientes incluidos en el estudio

Se incluyeron 163 pacientes que consultaron al servicio de endoscopias del *Hospital Universitario Vall d'Hebron* de Barcelona para la realización de una EUS en el periodo mayo 2014 a julio 2018 (tabla 12). Todas las exploraciones se realizaron sin incidencias.

Tabla 12. Motivo de Estudio EUS

Motivo Estudio EUS	n
Estudio colédoco	31
Sospecha quiste pancreático	27
Estudio más de 2 episodios pancreatitis aguda	26
Lesión submucosa tracto gastrointestinal alto	20
Sospecha pancreatitis crónica	16
Estadificación neoplasia esófago gástrica	11
Sospecha lesión focal pancreática	11
Cribaje neoplasia de páncreas	8
Estudio de dolor abdominal	7
Otros	6
<b>Total</b>	<b>163</b>

### 6.1.2. Clasificación de la población del estudio según los criterios de Rosemont

Diagnóstico de páncreas normal o grado 1 habían 53 pacientes (32%), diagnóstico indeterminado de PC o grado 2 habían 50 pacientes (31%), diagnóstico sugestivo de PC o grado 3 habían 27 pacientes (17%) y diagnóstico consistente de PC o grado 4 habían 33 pacientes (20%). (Tabla 13)

La clasificación en el grado 4 o diagnóstico consistente para PC era por la presencia de 1 o 2 criterios Mayores. Los más frecuentes eran A1 i B. Son los 2 Criterios Mayores que evalúan el parénquima del páncreas. El criterio Mayor A2 sólo estaba presente en 1 paciente. Para la variable criterios Mayores había diferencias significativas para los diferentes grupos.

La clasificación en el grado 1 o páncreas normal era por no tener ningún criterio menor en 26 pacientes y los 25 pacientes restantes presentaban 1 o 2 criterios menores. La clasificación en el grado 2 o indeterminado para PC la mayoría presentaba 3 o 4 criterios menores. La clasificación en el grado 3 o sugestivo para PC la mayoría presentaban 5 criterios menores. En la clasificación en el grado 4 o consistente para PC la mayoría de casos presentaban 3 o 4 criterios menores. Para la variable criterios menores no hemos podido calcular un test que estudiara la significación estadística debido a tantas categorías y presencia de muchos 0 en muchas de ellas. (Tabla13)

**Tabla 13.** Criterios mayores y menores de la clasificación de Rosemont para clasificar los diferentes grados de PC

	Grado 1 ■□□□ (n=53)	Grado 2 □■□□ (n=50)	Grado 3 □□■□ (n=27)	Grado 4 □□□■ (n=33)	Total (n=163)	P value
<b>Criterios Mayores</b>						
Total Mayores	0	2	14	33	49	
A1	0	0	1	7	8	
A2	0	0	0	1	1	< 0.0001 1
B	0	2	13	6	21	
A1+A2+B	0	0	0	2	2	
A1+B	0	0	0	16	16	
A2+B	0	0	0	1	1	
<b>Criterios Menores</b>						
Total Menores	25	49	26	31	133	
0	28	0	0	0	26	
1	13	0	0	0	13	
2	12	0	1	1	14	
3	0	28	5	10	45	
4	0	21	6	14	41	
5	0	1	13	6	20	
6	0	0	2	0	2	
7	0	0	0	1	1	
8	0	0	0	1	1	

Criterio mayor A1; focos parenquimatosos de 2 mm. o más con sombra acústica posterior. Criterio mayor A2; cálculos en el conducto principal. Criterio mayor B; Lobularidad difusa del páncreas ( 3 lóbulos contiguos o más). 1: Test exacto de Fisher. Grado 1o diagnóstico de Páncreas Normal según los criterios de Rosemont. Grado 2 o Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3 o Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4; Diagnóstico consistente de PC.

### 6.1.3. Características demográficas de los diferentes grupos

De los 163 pacientes había 103 mujeres y 60 hombres (tabla 5). Cuando analizamos por los diferentes grados de la PC, de manera significativa había más hombres en el grado 4 y más mujeres en los grados 1,2 y 3.

En la variable edad una media de 60.6 años y los 4 grados son muy similares, no hay diferencias significativas.

En la variable consumo de alcohol hay más consumo de alcohol en el grado 4 o consistente con PC. Hay diferencias significativas en los diferentes grados ( $p < 0.05$ ).

En la variable fumador, fumadores 30 pacientes, exfumadores 15 y no fumadores 118. Hay más fumadores en el grado 3 y 4. Hay diferencias significativas en los diferentes grados ( $p < 0.05$ ). (tabla 14).

Tabla 14. Características demográficas de la población del estudio

	Grado 1 ■□□□ (n=53)	Grado 2 □■□□ (n=50)	Grado 3 □□■□ (n=27)	Grado 4 □□□■ (n=33)	Total (n=163)	P value
<b>Sexo</b>						
-Mujer	39 (76%)	33 (66%)	19 (70%)	12 (36%)	103 (63%)	0.00381
-Hombre	14 (24%)	17 (34%)	8 (30%)	21 (64%)	60 (37%)	
Edad	59	63	62	59	61	0.49382
<b>Alcohol</b>						
-Si	7 (13%)	7(14%)	4 (15%)	10 (30%)	28 (17%)	0.02173
-No	46 (87%)	42(84%)	22(81%)	19(58%)	129 (79%)	
-Ex alcohol	0 (0%)	1 (2%)	1 (4%)	4 (12%)	6 (4%)	
<b>Fumador</b>						
-Si	5 (9.5%)	6(12%)	7 (26%)	12 (36%)	30 (18%)	0.03393
-No	43 (81%)	40(80%)	18 (67%)	17(52%)	118 (72%)	
-Ex fumador	5 (9.5%)	4( 8%)	2 (7%)	4 (12%)	15 (10%)	

Grado 1 o diagnóstico de Páncreas Normal según los criterios de Rosemont. Grado 2 o Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3 o Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4 o Diagnóstico consistente con PC. 1: Test Chi-Cuadrado. 2: kruskal\_Wallis 3: Test exacto de Fisher.

## 6.2. EUS-EG cualitativa

### 6.2.1. Resultados de la EUS-EG cualitativa

Al realizar la EUS-EG cualitativa se pueden obtener dos tipos de patrones: homogéneo (de predominio verde) o heterogéneo (verde con zonas mixtas amarillas/azules). En nuestra población, el patrón heterogéneo fue el más frecuente, encontrándose en 116 pacientes (71%) (Tabla 15).

El patrón homogéneo fue predominante en el grado 1 (páncreas normal), observándose en el 75.5% de los pacientes de dicho grado (Figura 10). Además, el 85% de todos los casos con patrón homogéneo correspondieron al grado 1. En cambio, el patrón heterogéneo fue el más frecuente en los grados 2, 3 y 4 (páncreas indeterminado, sugestivo y consistente con PC), observándose en el 88%, 100% y 97% de los pacientes, respectivamente. El 89% de los casos que presentaron un patrón heterogéneo correspondían a alguno de estos tres grados.

Al comparar la distribución de los patrones obtenidos en los diferentes grados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grado 1 y el resto de grados ( $p < 0.0001$ ), pero no entre los demás (Figura 19).

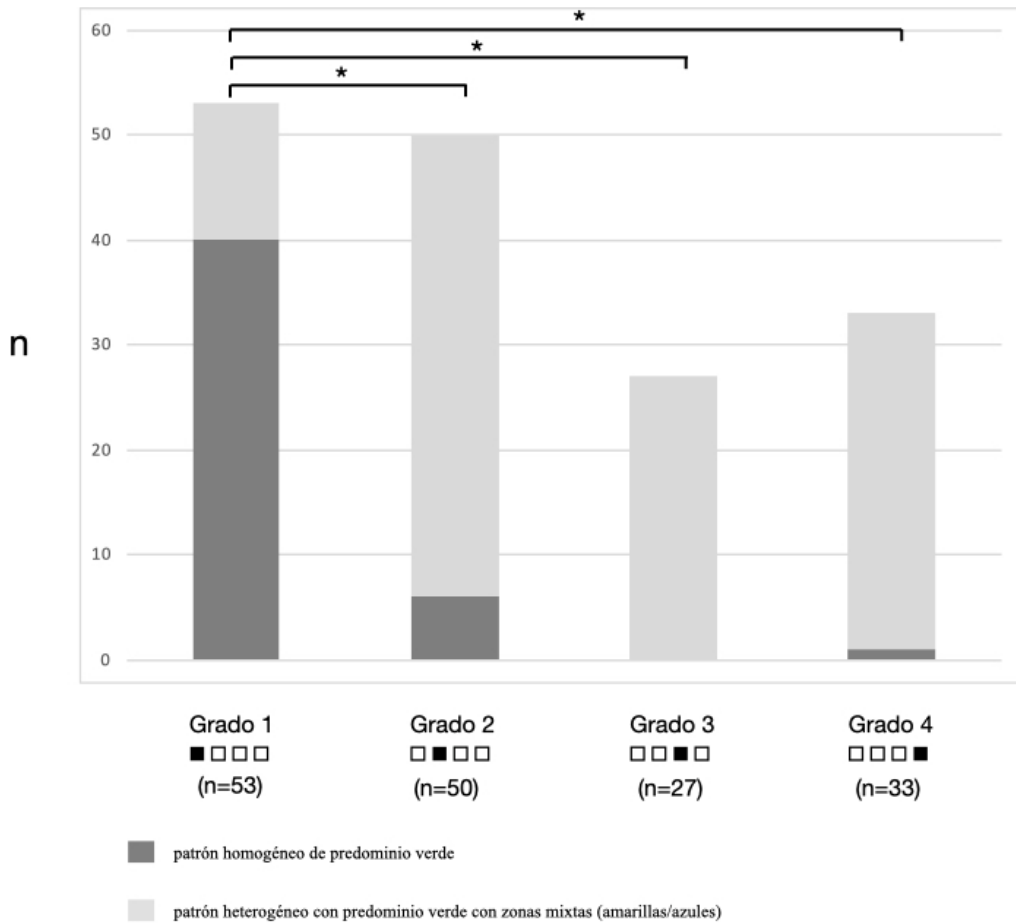
Tabla 15. Resultados de la EUS-EG cualitativa del páncreas.

	Grado 1 ■□□□ (n=53)	Grado 2 □■□□ (n=50)	Grado 3 □□■□ (n=27)	Grado 4 □□□■ (n=33)	Total (n=163)
Patrón elastográfico					
Homogéneo, n (%)	40 (75.5%)	6 (12%)	0 (0%)	1 (3%)	47 (29%)
Heterogéneo, n (%)	13 (24.5%)	44 (88%)	27 (100%)	32 (97%)	116 (71%)

Grado 1: diagnóstico de páncreas normal según los criterios de Rosemont. Grado 2: Diagnóstico indeterminado de Pancreatitis crónica según los criterios de Rosemont. Grado 3: Diagnóstico Sugestivo de Pancreatitis crónica según los criterios de Rosemont. Grado 4: Diagnóstico consistente de Pancreatitis crónica según los criterios de Rosemont.



**Figura 19.** Distribución de los patrones obtenidos en la EUS-EG cualitativa en función de los diferentes grados de PC según la clasificación de Rosemont. Grado 1: diagnóstico de páncreas normal. Grado 2: Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3: Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4: Diagnóstico consistente de PC. \*  $p < 0.0001$ .



### 6.2.2 Análisis agrupado de los resultados de la EUS-EG cualitativa

Al realizar el análisis agrupado de los pacientes con grado 1 versus aquellos con grado mayor de 1, los pacientes con grado 1 o 2 versus aquellos con grado 3 o 4 y los pacientes con grados del 1 al 3 versus aquellos con grado 4 se observó que la distribución de patrones era significativamente diferente en todas las comparaciones (todas  $p < 0.0001$ ), siendo el patrón heterogéneo siempre más frecuente en las agrupaciones de grados superiores (Figuras 20,21,22 y 23 y tabla 16).

Figura 20. Esquema de comparaciones de forma agrupada de los grados de la escala de Rosemont.

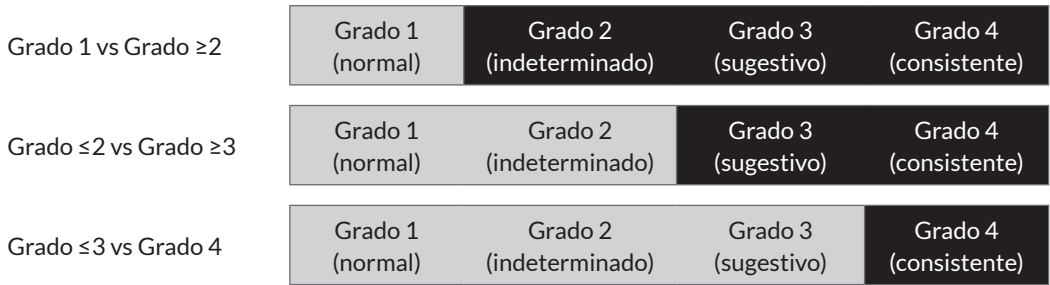
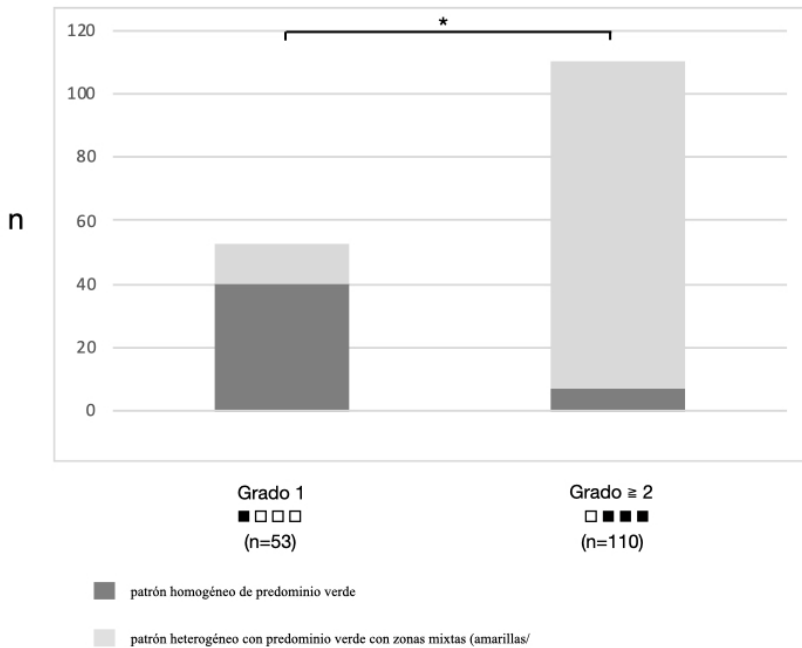


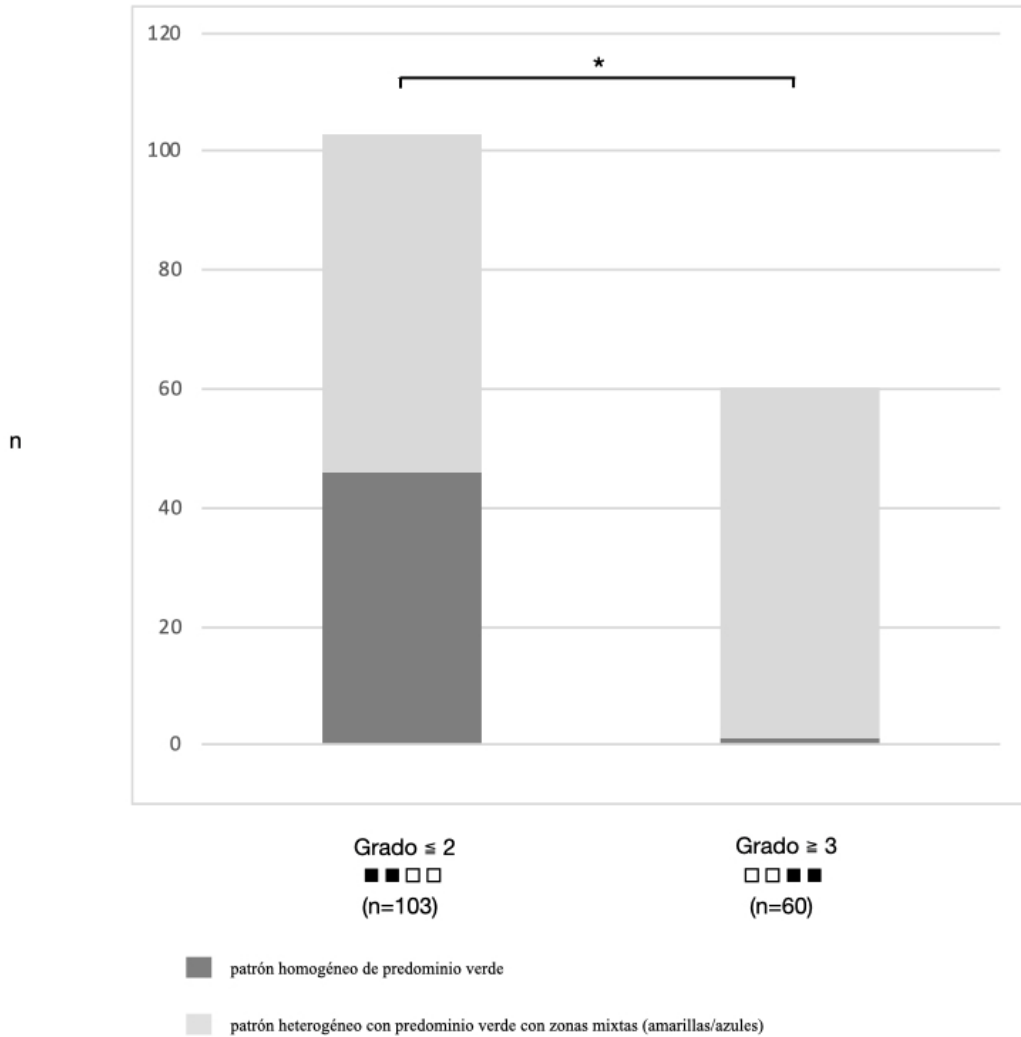
Tabla 16. Análisis comparativo de la EUS-EG cualitativa del páncreas en los diferentes grupos

	Grado ≤2 ■ ■ □ □ (n=103)	Grado ≤3 ■ ■ ■ □ (n=130)	Grado ≥2 □ ■ ■ ■ (n=110)	Grado ≥3 □ □ ■ ■ (n=60)
Patrón elastográfico				
Homogéneo, n (%)	46 (45%)	46 (35%)	7 (6%)	1 (2%)
Heterogéneo, n (%)	57 (55%)	84 (65%)	103 (94%)	59 (98%)

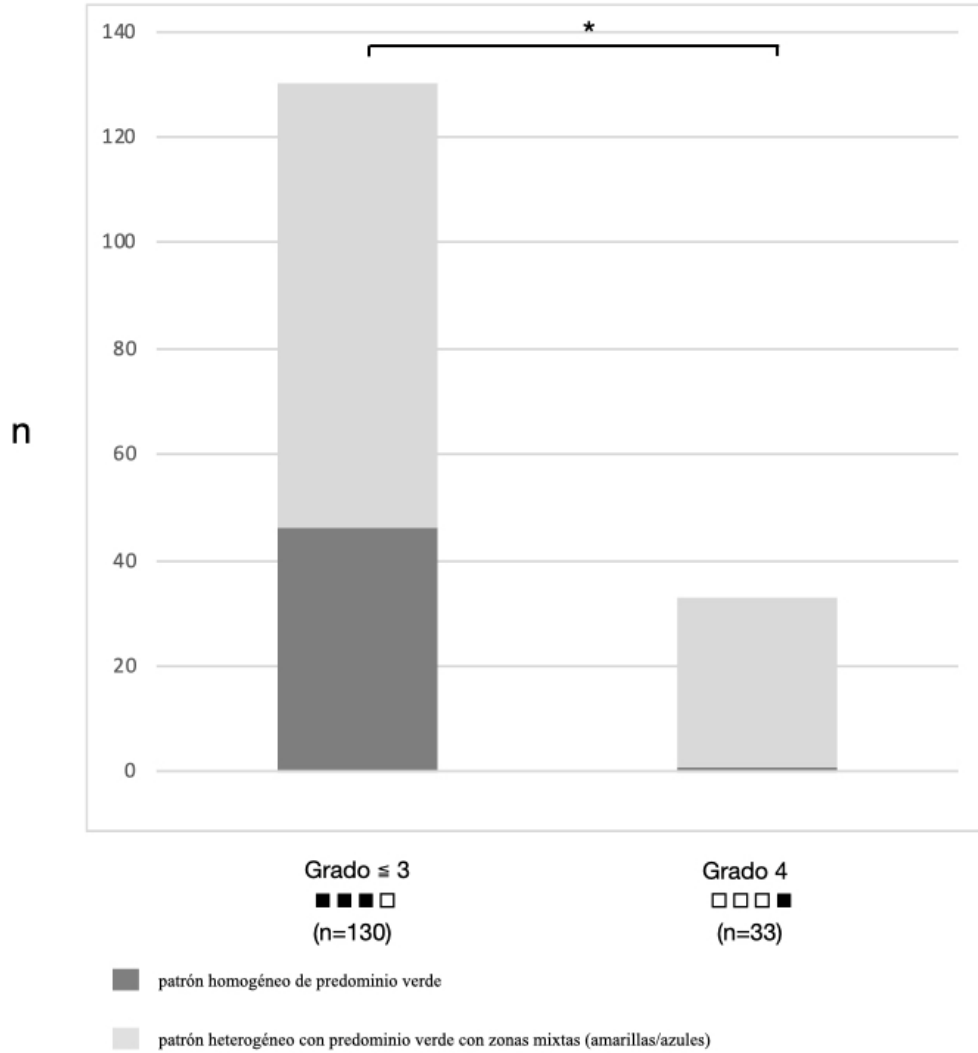
Figura 21. Distribución agrupada del grado 1 vs los grado ≥2 de los patrones obtenidos en la EUS-EG cualitativa. \* p < 0.0001.



**Figura 22.** Distribución agrupada de los grado  $\leq 2$  vs los grado  $\geq 3$  de los patrones obtenidos en la EUS-EG cualitativa. \*  $p < 0.0001$ .



**Figura 23.** Distribución agrupada de los grado  $\leq 3$  vs el grado 4 de los patrones obtenidos en la EUS-EG cualitativa. \*  $p < 0.0001$ .



### 6.2.3. Utilidad diagnóstica de la EUS-EG cualitativa

Finalmente, se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la EUS-EG cualitativa para discriminar entre las diferentes agrupaciones de grados diagnósticos según Rosemont (Tabla 17).

Al analizar los pacientes con grado 1 versus aquellos con grado  $\geq 2$ , se observó que la presencia de un patrón heterogéneo en la EUS-EG cualitativa presentaba una S del 94% para detectar grados  $\geq 2$ . Es decir, el 94% de pacientes que cumplieron criterios para ser diagnosticados como páncreas indeterminado, sugestivo o consistente con PC según los criterios de Rosemont presentaron un patrón heterogéneo en la EUS-EG cualitativa, o, lo que es lo mismo, hubo solo un 6% de falsos negativos. La E, es decir, el porcentaje de verdaderos negativos, fue del 75%. El VPP de la presencia de un patrón heterogéneo para detectar grados  $\geq 2$  fue del 89%, y el VPN del 85%.

Al analizar los pacientes con grado  $\leq 2$  versus aquellos con grado  $\geq 3$ , se encontró que el patrón heterogéneo ofrecía una S del 98% para detectar pacientes con páncreas sugestivo o consistente con PC. La E, sin embargo, fue solo del 45%. El VPP fue solo del 51%, por lo que hubo una pobre correspondencia entre presentar un patrón heterogéneo y tener realmente un grado de Rosemont  $\geq 3$ . No obstante, el VPN, es decir, la probabilidad de que aquellos pacientes donde no se encontró un patrón heterogéneo presentaran realmente a un grado de Rosemont  $\leq 2$ , fue del 98%.

Al analizar los pacientes con grados  $\leq 3$  versus los de grado 4, la presencia de un patrón heterogéneo mostró resultados similares a los anteriores para detectar pacientes con páncreas consistente con PC, con una S del 97% pero una E de solo el 35%. Asimismo, el VPP fue del 25% pero el VPN del 98%.

**Tabla 17.** Cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la EUS-EG cualitativa.

Para las diferentes agrupaciones de diagnósticos según Rosemont (Grado 1: páncreas normal; Grado 2: páncreas indeterminado; Grado 3: páncreas sugestivo de pancreatitis crónica; Grado 4: compatible con pancreatitis crónica).

	Enfermo	Sano	
Prueba positiva	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)	VPP=VP/(VP+FP)
Prueba negativa	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)	VPN=VN/(FN+VN)
	S=VP/(VP+FN)	E=VN/(FP+VN)	

Clasificación de Rosemont

	Grado ≥2 □■■■	Grado 1 ■□□□	Total		
Patrón heterogéneo	Sí	103	13	116	VPP: 89%
	No	7	40	47	VPN: 85%
	Total	110	53		
		S: 94%	E: 75%		

Clasificación de Rosemont

	Grado ≥3 □□■■■	Grado ≤2 ■■■□□	Total		
Patrón heterogéneo	Sí	59	57	116	VPP: 51%
	No	1	46	47	VPN: 98%
	Total	60	103		
		S: 98%	E: 45%		

Clasificación de Rosemont

	Grado 4 □□□■	Grado ≤3 ■■■□□	Total		
Patrón heterogéneo	Sí	32	84	116	VPP: 28%
	No	1	46	47	VPN: 98%
	Total	33	130		
		S: 97%	E: 35%		

### 6.3. EUS-EG cuantitativa

#### 6.3.1. Resultados de la EUS-EG cuantitativa

La medida de evaluación de la variable EUS-EG cuantitativa es la relación de deformación o “strain Ratio” (SR).

Se estudiaron 163 pacientes. De los 53 pacientes que presentaron un páncreas normal o grado 1 se obtuvo un resultado medio de 2.8, de los 50 pacientes que presentaron un páncreas indeterminado para PC o grado 2 se obtuvo un resultado medio de 3.7, de los 27 pacientes que presentaron un páncreas sugestivo para PC o grado 3 un resultado medio de 4.8 y de los 33 pacientes que presentaron un páncreas consistente con PC o grado 4 un resultado medio de 5.1.

El resultado de la relación de deformación o “strain ratio” es menor en el grado 1 y progresivamente aumenta en los diferentes grados hasta el grado 4. Un SR de 2.8, 3.7, 4.8, 5.1 para los grupos Normal, Indeterminado, Sugestivo y Consistente para PC respectivamente. (Tabla 18)

Al comparar los resultados entre los diferentes grupos se observa que hay diferencias significativas entre los 4 grados ( $p < 0.001$  y  $p < 0.003$ ) salvo al comparar el grado 3 con el grado 4 que la  $p = 0.89$ . (Figura 24 y 25)

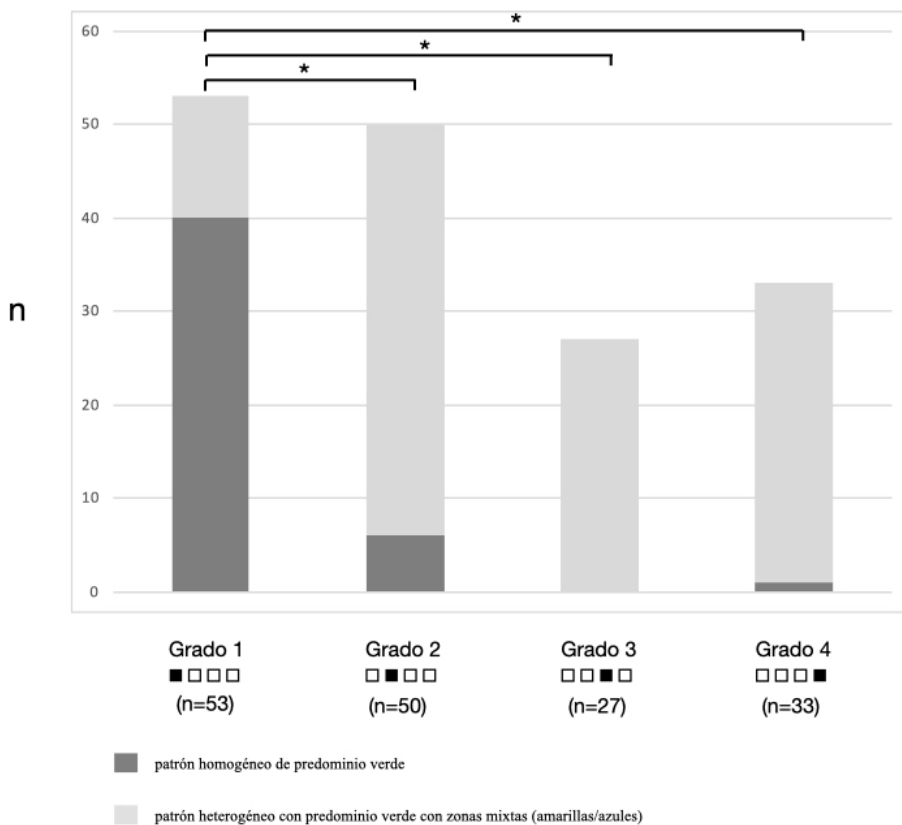
Los grados con cambios de PC estaba formado por 110 pacientes frente a los 53 pacientes del grupo normal. Se observó un grado de fibrosis o SR significativamente superior en los grados con cambios de PC.

Tabla 18. Resultado de la EUS-EG cuantitativa del páncreas

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Total	P value
	■□□□	□■□□	□□■□	□□□■		
	(n=53)	(n=50)	(n=27)	(n=33)	(n=163)	
Strain Ratio	2.8 [2.6;3.0]	3.7 [3.4;4.1]	4.8 [4.1;5.4]	5.1 [4.2;6.0]	3.9 [3.6;4.1]	< 0.0000 1

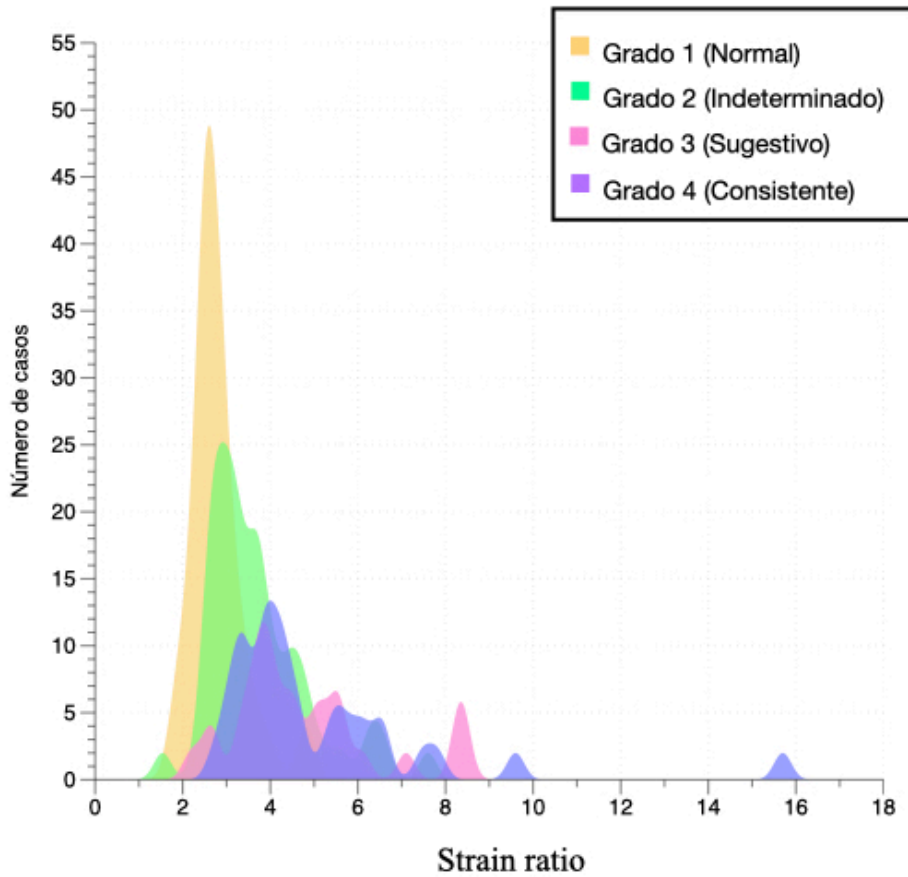
Grado 1; diagnóstico de Páncreas Normal según los criterios de Rosemont. Grado 2; Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3; Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4; Diagnóstico consistente de PC. 1:pruebas no paramétricas de kruskal\_Wallis.

Figura 24. Análisis descriptivo de las variables EUS-EG cuantitativa en función de los grados de PC representado con diagramas de cajas. Grado 1; diagnóstico de Páncreas Normal según los criterios de Rosemont. Grado 2; Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3; Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4; Diagnóstico consistente de PC. \*\* p < 0.0001, \* p < 0.003.





**Figura 25.** Análisis descriptivo de las de las variables EUS-EG cuantitativa en función de los grupos de PC representado con histogramas. Grado 1; diagnóstico de Páncreas Normal según los criterios de Rosemont. Grado 2; Diagnóstico indeterminado de PC. Grado 3; Diagnóstico Sugestivo de PC. Grado 4; Diagnóstico consistente de PC.



### 6.3.2 Análisis agrupado de los resultados de la EUS-EG cuantitativa

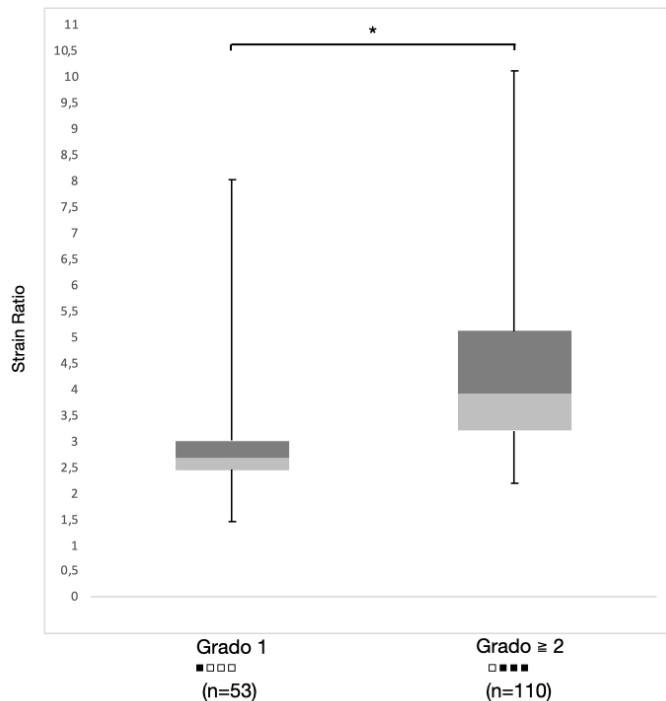
Al realizar el análisis agrupado de los pacientes con grado 1 versus aquellos con grado mayor de 1, los pacientes con grado 1 o 2 versus aquellos con grado 3 o 4 y los pacientes con grados del 1 al 3 versus aquellos con grado 4 se observó que la distribución del strain ratio era significativamente diferente en todas las comparaciones (todas  $p < 0.0001$ ), siendo el strain ratio siempre más alto en las agrupaciones de grados superiores (Figuras 27-32).

Figura 26. Esquema de comparaciones de forma agrupada de los grados de la escala de Rosemont.

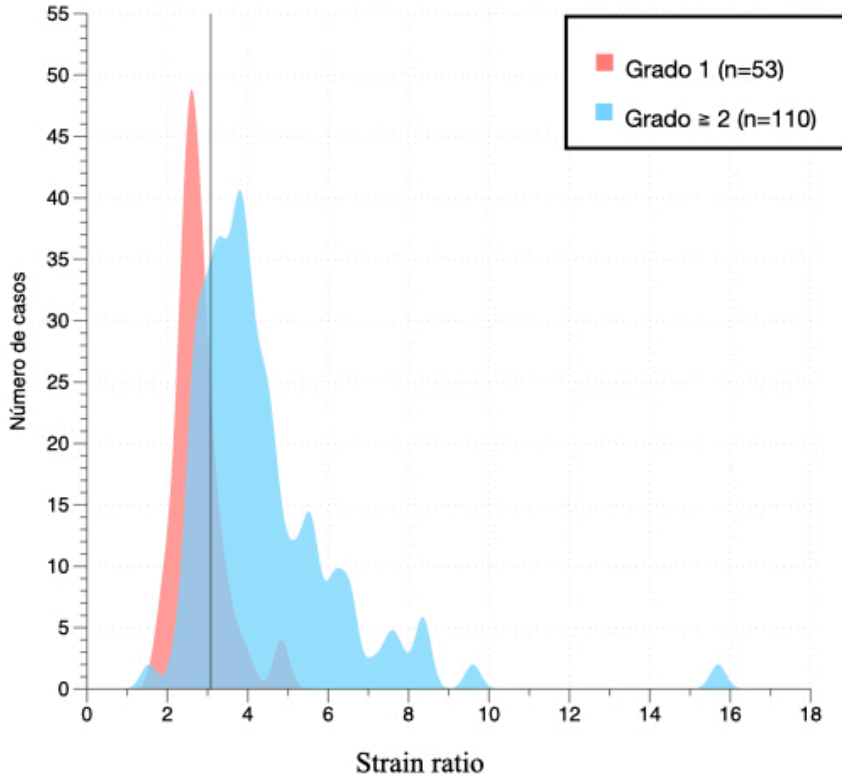
Grado 1 vs Grado $\geq 2$	Grado 1 (normal)	Grado 2 (indeterminado)	Grado 3 (sugestivo)	Grado 4 (consistente)
Grado $\leq 2$ vs Grado $\geq 3$	Grado 1 (normal)	Grado 2 (indeterminado)	Grado 3 (sugestivo)	Grado 4 (consistente)
Grado $\leq 3$ vs Grado 4	Grado 1 (normal)	Grado 2 (indeterminado)	Grado 3 (sugestivo)	Grado 4 (consistente)
Grado 1 vs Grado $\geq 2$	Grado 1 (normal)	Grado 2 (indeterminado)	Grado 3 (sugestivo)	Grado 4 (consistente)

Al comparar el grado 1 con los grados  $\geq 2$  el resultado del SR es de 2.8 versus 4.4. El SR es menor en el grupo páncreas normal comparado con el grupo cambios en el páncreas compatibles con PC ( grupo indeterminado, sugestivo y consistente con PC). Se aprecia que hay diferencia estadística significativa entre los 2 grupos analizados ( $p < 0.0001$ ). (Figuras 27 y 28)

Figura 27. Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre grado 1 vs los grados  $\geq 2$  representado con diagrama de cajas. Grado 1; Páncreas Normal. Grado  $\geq 2$  ( Indeterminado, Sugestivo y Consistente para diagnóstico de PC). \*  $p < 0.0001$ .



**Figura 28.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre grado 1 vs los grados  $\geq 2$  representado con histogramas. grado 1 (Páncreas Normal). Grados  $\geq 2$  ( Indeterminado, Sugestivo y Consistente con diagnóstico de PC).

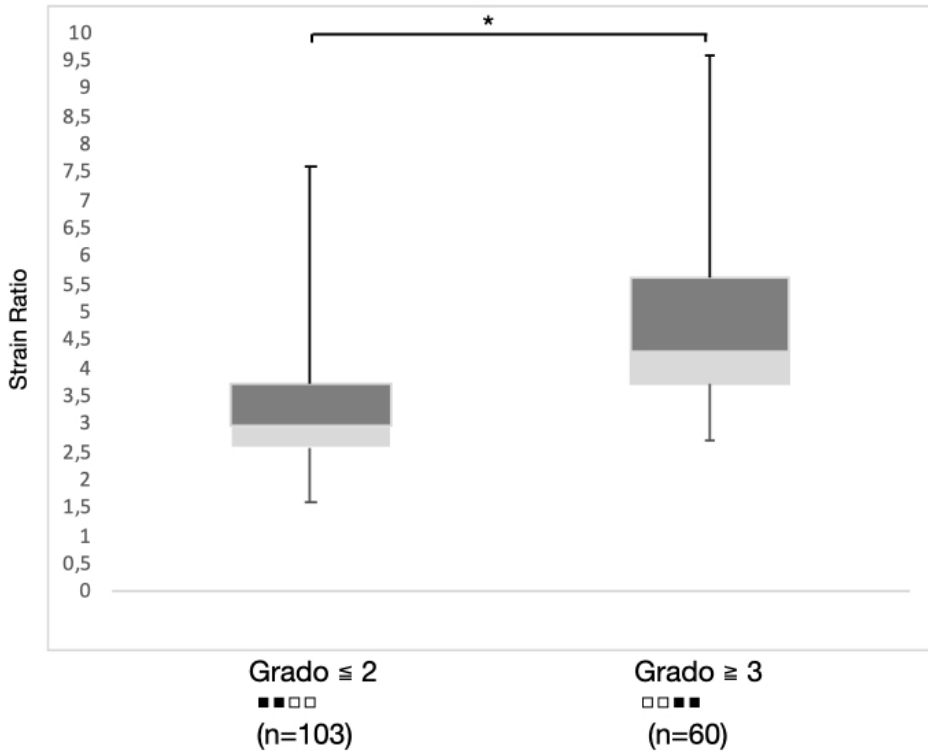


Grado  $\leq 2$  vs Grado  $\geq 3$

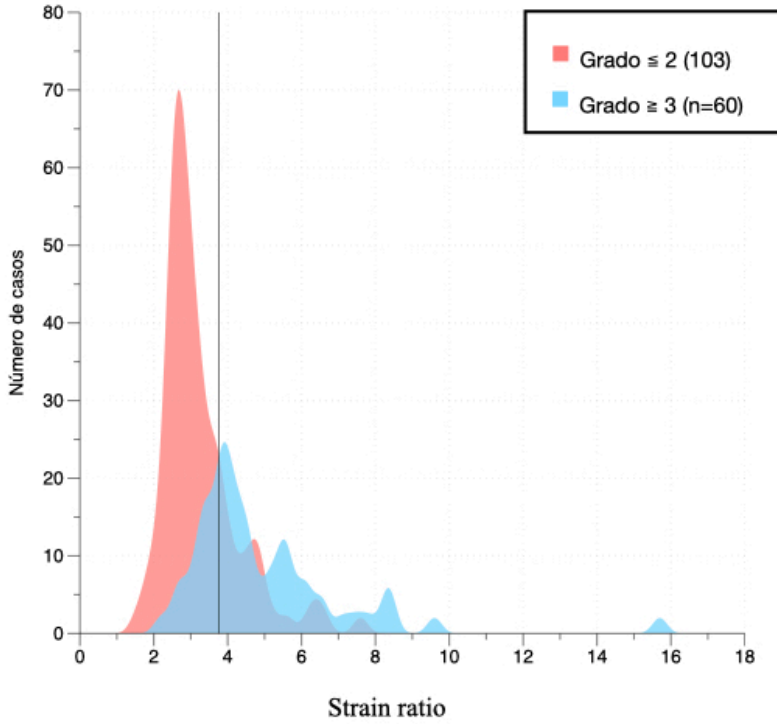
Grado 1 (normal)	Grado 2 (indeterminado)	Grado 3 (sugestivo)	Grado 4 (consistente)
---------------------	----------------------------	------------------------	--------------------------

Al comparar los grados  $\leq 2$  con los grados  $\geq 3$  el resultado del SR es de 3.2 versus 4.9. El SR es menor en el grupo páncreas normal o indeterminado para PC comparado con el grupo sugestivo o consistente con PC. Se aprecia que hay diferencia estadística significativa entre los 2 grupos analizados ( $p < 0.0001$ ). (Figuras 29 y 30)

**Figura 29.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre los grados  $\leq 2$  vs los grados  $\geq 3$  representado con diagrama de cajas. Grado  $\leq 2$  ( Grupo Páncreas Normal y Indeterminado para PC). Grado  $\geq 3$  ( grupo Sugestivo y Consistente con diagnóstico de PC). \*  $p < 0.0001$



**Figura 30.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre los grados  $\leq 2$  vs los grados  $\geq 3$  representado con histogramas. Grado  $\leq 2$  ( Páncreas normal o Indeterminado para PC). Grado  $\geq 3$ . ( Sugestivo y Consistente con diagnóstico de PC).

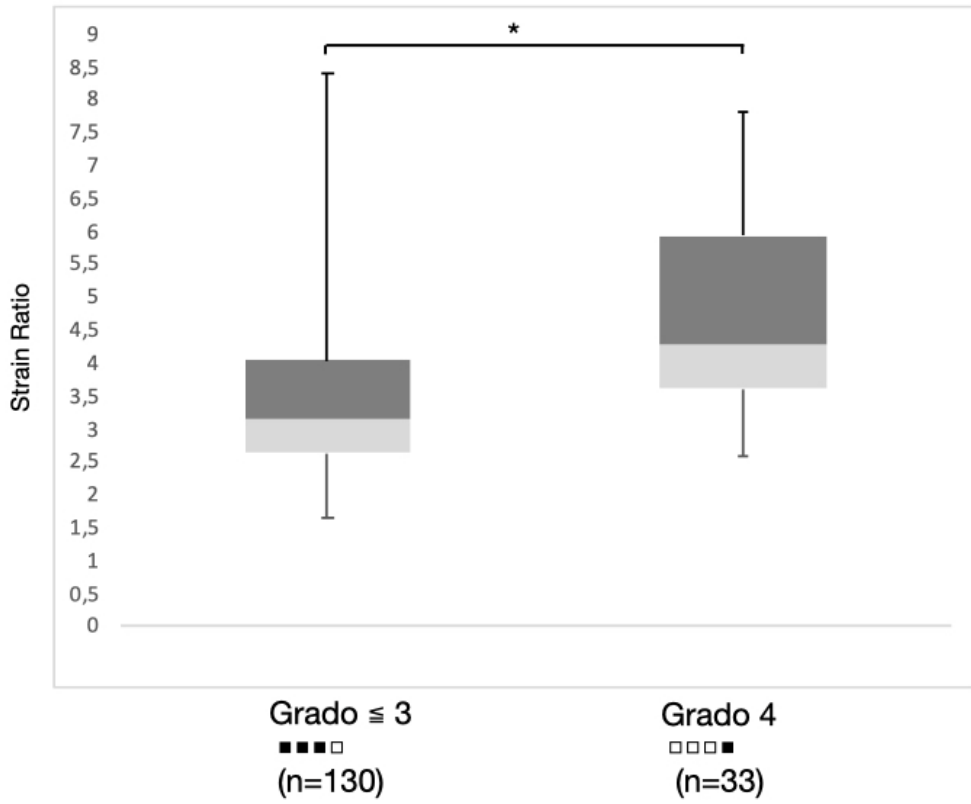


Grado  $\leq 3$  vs Grado 4

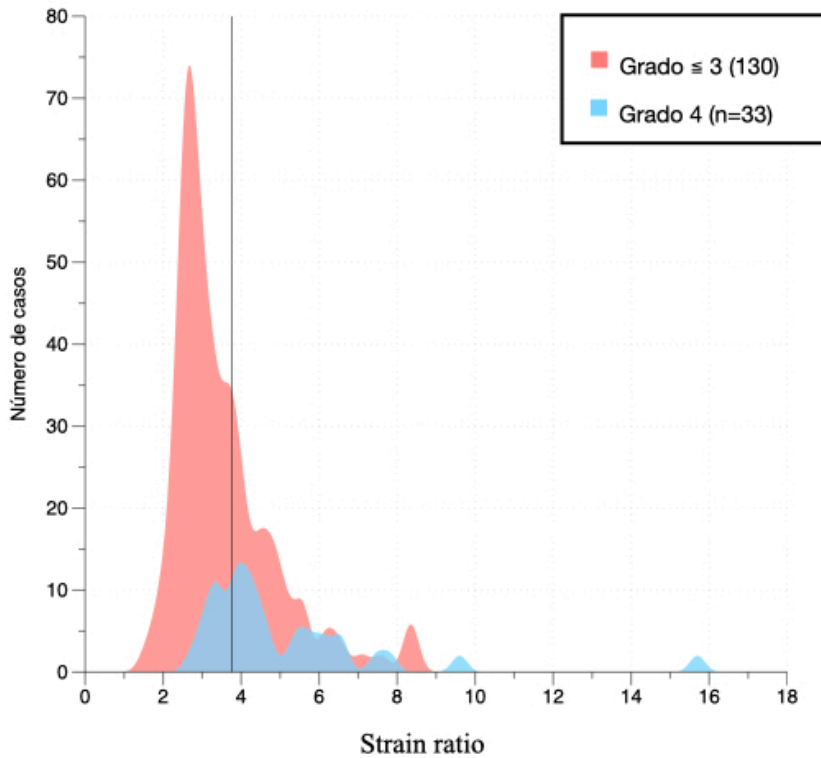
Grado 1 (normal)	Grado 2 (indeterminado)	Grado 3 (sugestivo)	Grado 4 (consistente)
---------------------	----------------------------	------------------------	--------------------------

Al comparar los grados  $\leq 3$  versus el grado 4 el resultado del SR es de 3.6 versus 5.1. El SR es menor en los grados  $\leq 3$  comparado con el grado 4 o grupo consistente con PC. Se aprecia que hay diferencia estadística significativa entre los 2 grupos analizados ( $p < 0.0001$ ). (Figura 31 y 32)

**Figura 31.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre los grados  $\leq 3$  vs el grado 4 representado con diagrama de caja. Grado  $\leq 3$  ( Páncreas Normal, Indeterminado y Sugestivo para PC). Grado 4 ( Consistente con diagnóstico de PC). \*  $p < 0.0001$ .



**Figura 32.** Análisis EUS-EG cuantitativa comparativo entre los grados  $\leq 3$  vs el grado 4 representado con histogramas. grado  $\leq 3$  (Grupo Páncreas Normal, Indeterminado y Sugestivo para PC). Grado 4 (Consistente con diagnóstico de PC).



### 6.3.3 Utilidad diagnóstica de la EUS-EG cuantitativa

En la EUS-EG cuantitativa se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Para obtener una tabla de contingencia en primer lugar se calculó el Área Bajo la Curva (AUC) de la curva ROC. El Área bajo la curva ROC grafica la sensibilidad y el porcentaje de falsos positivos (1-especificidad) si el punto de corte se sitúa en cada uno de los valores de la elastografía. En cada valor se calculó el índice de Youden (Sensibilidad+ Especificidad-1). Se busca el mejor punto de corte en función del índice de Youden. El valor de la elastografía que obtiene el máximo del índice de Youden ha sido seleccionada como punto de corte. Después cortamos la variable EUS-EG cuantitativa en el valor de la elastografía que obtiene el máximo del índice de Youden para obtener una tabla de contingencia y poder calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Al analizar el grado 1 con los grados  $\geq 2$  se obtuvo una Área Bajo la Curva de 0.86 y el mejor punto de corte según AUC fue 3.08. (Figura 33). A continuación en cada valor se calculó el índice de Youden. El valor de la elastografía que obtuvo el máximo del índice de Youden fue seleccionada como punto de corte (3.08). Después cortamos la variable EUS-EG cuantitativa para el grado 1 y los grados  $\geq 2$  en este valor (3.08) para obtener una tabla de contingencia y poder calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Al analizar los grados  $\leq 2$  con los grados  $\geq 3$  el AUC es de 0.82 y el mejor punto de corte según AUC es 3.77 (Figura 33). Para los grados  $\leq 2$  vs los grados  $\geq 3$  el valor de la elastografía que obtiene el máximo del índice de Youden fue de 3.38. Después se cortó la variable EUS-EG cuantitativa para los grados  $\leq 2$  y para los grados  $\geq 3$  en este valor (3.38) para obtener una tabla de contingencia

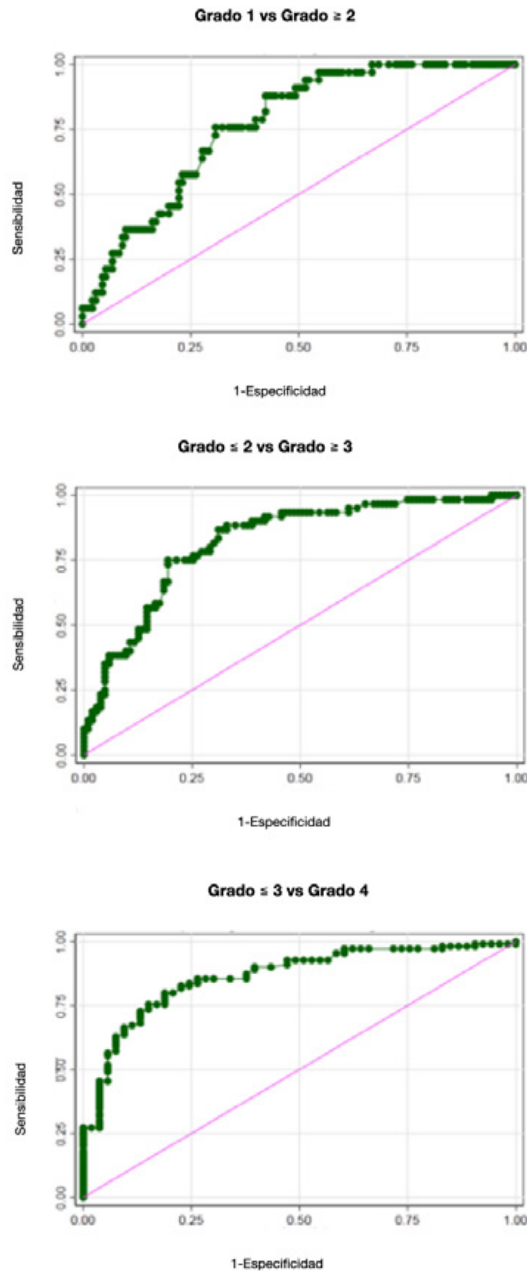
Al analizar los grados  $\leq 3$  con el grado 4 el AUC fue de 0.77 y el mejor punto de corte según AUC fue 3.77. (Figura 33). Para los grados  $\leq 3$  con el grado 4 el valor de la elastografía que obtiene el máximo del índice de Youden fue de 3.38. El mismo punto de corte que obtuvimos en los grados  $\leq 2$  con los grados  $\geq 3$ . Después se cortó la variable EUS-EG cuantitativa para los grados  $\leq 3$  y el grado 4 en este valor (3.38) para obtener una tabla de contingencia.

El mismo punto de corte de la elastografía obtenido entre los grados  $\geq 3$  y el grado 4 (3.38) indica la similitud de los grados 3 y 4.

Las 3 AUC se encuentran entre 0.86 y 0.77 donde se considera un test bueno [test bueno entre 0.75 y 0.9]. La EUS-EG cuantitativa entre los diferentes grupos tiene capacidad discriminatoria.



**Figura 33.** Curvas ROC. Curva ROC Grado 1 vs grado  $\geq 2$ . Se ha calculado el Área Bajo la Curva (AUC) de la curva ROC que es de 0.86 y el mejor punto de corte según AUC es 3.08. Curva ROC en los grados  $\leq 2$  vs los grados  $\geq 3$ . Se ha calculado el Área Bajo la Curva (AUC) de la curva ROC que es de 0.82 y el mejor punto de corte según AUC es 3.77. Curva ROC en los grados  $\geq 3$  vs el grado 4. Se ha calculado el Área Bajo la Curva (AUC) de la curva ROC que es de 0.77 y el mejor punto de corte según AUC es 3.77.



Finalmente, se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la EUS-EG cuantitativa a partir de los puntos de corte obtenidos para discriminar entre las diferentes agrupaciones de grados diagnósticos según Rosemont (Tabla 19).

Al analizar los pacientes con grado 1 versus aquellos con grado  $\geq 2$ , se observó que un SR  $\geq 3.08$  en la EUS-EG cuantitativa presentaba una S del 80% para detectar grados  $\geq 2$ . Es decir, el 80% de pacientes que cumplieron criterios para ser diagnosticados como páncreas indeterminado, sugestivo o consistente con PC según los criterios de Rosemont presentaron un SR superior o igual a 3.08 en la EUS-EG cuantitativa o lo que es lo mismo hubo un 20 % de falsos negativos. La E, es decir, el porcentaje de verdaderos negativos, fue del 81%. El VPP de la presencia de un SR  $\geq 3.08$  fue del 90%, y el VPN fue del 66%.

Al analizar los pacientes con grado  $\leq 2$  versus aquellos con grado  $\geq 3$ , se encontró que un SR  $\geq 3.38$  en la EUS-EG cuantitativa ofreció una S del 87% para detectar pacientes con páncreas sugestivo o consistente con PC. La E, fue del 69%. El VPP fue bajo del 62%. No obstante, el VPN, es decir, la probabilidad de que aquellos pacientes donde no se encontró SR  $\geq 3.38$  presentaran realmente un grado de Rosemont  $\leq 2$ , fue del 90%.

Al analizar los pacientes con grados  $\leq 3$  versus los de grado 4, la obtención de un SR  $\geq 3.38$  en la EUS-EG cuantitativa ofreció una S del 88% para detectar pacientes con páncreas consistente con PC, pero una E del 58%. Asimismo, el VPP fue del 35% pero el VPN del 95%.

**Tabla 19.** Cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la EUS-EG cuantitativa para las diferentes agrupaciones de diagnósticos según Rosemont (Grado 1: páncreas normal; Grado 2: páncreas indeterminado para PC; Grado 3: páncreas sugestivo de PC; Grado 4: compatible con PC).

	Enfermo	Sano	
Prueba positiva	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)	VPP=VP/(VP+FP)
Prueba negativa	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)	VPN=VN/(FN+VN)
	$S=VP/(VP+FN)$		$E=VN/(FP+VN)$

#### Clasificación de Rosemont

	Grado <sup>3</sup> 2 □■■■	Grado 1 ■□□□	Total	
SR ≥3.08				
Sí	88	10	98	VPP: 90%
No	22	43	65	VPN: 66%
Total	110	53		
	S: 80%		E: 81%	

#### Clasificación de Rosemont

	Grado ≥3 □□■■■	Grado ≤2 ■■■□□	Total	
SR ≥3.38				
Sí	52	32	84	VPP: 62%
No	8	71	79	VPN: 90%
Total	60	103		
	S: 87%		E: 69%	

#### Clasificación de Rosemont

	Grado 4 □□□■	Grado ≤3 ■■■□□	Total	
SR ≥3.38				
Sí	29	55	84	VPP: 35%
No	4	75	79	VPN: 95%
Total	33	130		
	S: 88%		E: 58%	







DISCUSIÓN



## DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo analizar la utilidad de la EUS-EG cualitativa y la EUS-EG cuantitativa en el estudio de la PC.

Cuando analizamos la EUS-EG cualitativa el resultado nos indica que es un buen test para diagnosticar la PC. Un patrón heterogéneo diagnostica la PC con una S 94%, E 75%, VPP 89% y VPN 85%. Discrimina claramente entre páncreas normal y cambios de PC pero no entre los diferentes grados de consistente, sugerente e indeterminado para PC. Un patrón homogéneo verde cuando se trata de un páncreas normal y un patrón heterogéneo verde con zonas mixtas (azules, amarillas) cuando se trata de cambios en el parénquima compatibles con PC. El patrón heterogéneo ofrecía una S del 98% y E 45% para detectar pacientes con páncreas sugestivo o consistente con PC y una S del 97% y E del 35% para detectar pacientes con páncreas consistente con PC.

Cuando analizamos la EUS-EG cuantitativa, las cifras aumentan progresivamente en los diferentes grupos, desde páncreas normal al grupo consistente con PC. Páncreas normal, Indeterminado para PC, Sugerente para PC y Consistente para PC 2.78, 3.74, 4.77 y 5.08 respectivamente. Se observa una caída clara de los valores cuanto menor proporción tengan de PC.

Al analizar los resultados de la EUS-EG cuantitativa para los diferentes grupos según la clasificación de Rosemont y lo comparamos con el estudio previo realizado por Iglesias-García y colaboradores [90] en general se observan que los valores obtenidos en nuestro estudio son más altos en todos los grupos que los propuestos. En el estudio de Iglesias-García; Páncreas normal, Indeterminado para PC, Sugerente para PC y Consistente para PC 1.80, 2.40, 2.85 y 3.62 respectivamente y nuestro estudio 2.78, 3.74, 4.77 y 5.08 respectivamente. Estas diferencias podrían darse por los equipos utilizados. En el estudio de Iglesias-García se utiliza un equipo EUS de Pentax y en nuestro estudio utilizamos un equipo EUS de Olympus. Al ser diferentes equipos podrían registrar diferencias en la elasticidad de los tejidos. La elasticidad se consigue con la presión del transductor en el área anatómica objetivo de estudio. Otra explicación podría ser las características demográficas de la población del estudio. La edad media en el de Iglesias-García es de 52 años y en nuestro estudio de 61 años de



edad. Se ha descrito que con la edad puede tener un aumento de fibrosis pancreática no patológica y esto podría corresponder a los valores más altos que encontramos. Otra característica es que el trabajo de Iglesias-García se realiza en Santiago de Compostela, Galicia y el nuestro en Barcelona, Cataluña. En ambos hay más consumo de alcohol en los grupos de PC.

La información EUS-EG cuantitativa expresada en forma numérica puede representar un empeoramiento o agravamiento de la PC según aumenta la cifra obtenida. Los diferentes grupos que obtenemos en la clasificación de Rosemont quieren representar los diferentes estadios de la enfermedad. Uno de los problemas de la clasificación de Rosemont es que es subjetiva porque el examinador puede apreciar o no un criterio y eso hace cambiar de grupo. Si hay < 2 criterios el diagnóstico de PC se considera improbable (páncreas normal), mientras que si se detectan > 5 es muy probable (sugestiva o consistente en PC). Entre 3 y 4 criterios el diagnóstico es indeterminado para PC.

En estos pacientes con diagnóstico de indeterminado para PC, la EUS ofrece un mayor utilidad puesto que este grupo no puede ser diagnosticado por CPRM.

La clasificación no es una escala lineal, a más criterios más pancreatitis, sino que hay criterios con más importancia que otros (criterios mayores y criterios menores), otorga un peso diferente a los diferentes hallazgos. Un paciente con 5 criterios menores lo clasificaremos en diagnóstico Sugestivo de PC y un paciente con 2 criterios mayores lo clasificaremos en diagnóstico Consistente de PC. Si bien el sistema de Clasificación de Rosemont representa un importante paso adelante debido al uso de criterios ponderados, sus hallazgos se basan en la opinión de expertos.

En este sentido, no estamos incorporando características citológicas o histológicas de muestras obtenidas mediante punción guiada por EUS en los criterios. Se ha propuesto una correlación entre las características de la EUS y los hallazgos patológicos basados en la opinión de expertos.

Cabe mencionar que el examen histológico del páncreas debería ser una herramienta fundamental para el diagnóstico de PC, pero su uso pre quirúrgico es limitado por las dificultades de realizar biopsias y la naturaleza parcheada de las lesiones. En general,

el diagnóstico se establece bien con el examen de una pieza quirúrgica, pero el material es insuficiente cuando se obtiene mediante punción citológica. La función principal del patólogo en el estudio de una PC es diferenciar la masa inflamatoria de la PC de una neoplasia maligna, especialmente de un adenocarcinoma ductal e identificar una posible pancreatitis autoinmune.

La PC se caracteriza por una afectación difusa o focal en forma de fibrosis, atrofia parenquimatosa, distorsión y dilatación ductal, y variable infiltrado inflamatorio crónico con presencia de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, y un componente agudo que incluye neutrófilos. La fibrosis puede ser perilobular o interlobular, e incluso intralobular. Los islotes suelen estar preservados.

Así, hubiera sido interesante obtener muestras citológicas o histológicas de los casos incluidos en el estudio y comparar con los resultados obtenidos en la EUS-EG cualitativa y cuantitativa. En un estudio futuro podríamos plantear la realización de EUS-EG cualitativa y cuantitativa en pacientes en el pre operatorio de pancreatectomía y compararlo con el grado de fibrosis en el estudio histológico de la pieza quirúrgica.

Dado que los diferentes grados diagnósticos de la clasificación de Rosemont representan escalones progresivos en el diagnóstico de PC, tiene sentido comparar los resultados de la EUS-EG cuantitativa de forma agrupada, es decir, los pacientes con grado 1 versus aquellos con grado mayor de 1, los pacientes con grado 1 o 2 versus aquellos con grado 3 o 4 y los pacientes con grados del 1 al 3 versus aquellos con grado 4. Al realizar este análisis agrupado se observó que la distribución de la EUS-EG cuantitativa era significativamente diferente en todas las comparaciones (todas  $p < 0.0001$ ), siendo la cifra del SR siempre más alto en las agrupaciones de grados superiores. No obstante, cuando analizamos los histogramas que se mostraban en los resultados, podemos comprobar que las cifras de los grados 2, 3 y 4 son muy similares (grado indeterminado, sugestivo y consistente para PC). Si revisamos el histograma que compara grados  $\leq 3$  versus el de grado 4 la mayoría de las cifras del grado 4 estaban dentro del histograma grado  $\leq 3$ . Lo mismo ocurría al comparar los grados  $\leq 2$  versus aquellos con grado  $\geq 3$ . La mayoría de las cifras obtenidas en grado  $\geq 3$  estaban dentro del histograma grados  $\leq 2$ . Esto no sucede en los histogramas que

comparan grado 1 o páncreas normal con grado  $\geq 2$  o cambios compatibles con PC. En la EUS-EG cuantitativa las cifras de los grados 2, 3 y 4 son muy similares.

En el análisis descriptivo de la EUS-EG cuantitativa mediante la media de cada grado obtuvimos cifras diferentes y progresivas en cada grado. Aumentaban progresivamente en los diferentes grados, desde páncreas normal al grado consistente con PC. Cuando analizamos la EUS-EG cuantitativa en el análisis binario no hemos establecido la correlación que obtuvimos al calcular las medias de cada grado.

La calidad de un test diagnóstico binario se mide por su habilidad para discriminar una de las dos condiciones en la que se encuentra el individuo (sano o enfermo), en este caso páncreas normal o PC. El potencial del test se puede cuantificar con distintas medidas como la sensibilidad y especificidad.

Las curvas ROC son curvas en las que se presenta la Sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario a la especificidad) para distintos puntos de corte. Un parámetro para evaluar la bondad de la prueba diagnóstica es el área bajo la curva que tomará valores entre 1 (prueba perfecta) y 0.5 (prueba inútil). Puede demostrarse que esta área puede interpretarse como la probabilidad de que ante un par de individuos, uno enfermo y el otro sano, la prueba los clasifique correctamente.

El área bajo la curva ROC grafica la sensibilidad y el porcentaje de falsos positivos (1-especificidad) si el punto de corte se sitúa en cada uno de los valores de la EUS-EG cuantitativa.

Las curvas ROC son útiles para conocer el rendimiento global de una prueba (área bajo la curva). Las 3 AUC se encuentran entre 0.86 y 0.77 donde se considera un test bueno [test bueno entre 0.75 y 0.9]. La EUS-EG cuantitativa entre los diferentes grados comparados tiene capacidad discriminadora.

En los resultados de las curvas ROC, se obtuvieron el mismo punto de corte en 2 comparaciones diferentes. La curva ROC en que comparaba los grados  $\leq 2$  con los grados  $\geq 3$  el Área Bajo la Curva (AUC) era de 0.82 y el mejor punto de corte según

AUC era de 3.77. El AUC en que comparaba los grados  $\leq 3$  con el grado 4 era de 0.77 y el mejor punto de corte era 3.77.

El índice de Youden es la suma de la sensibilidad y especificidad menos la unidad. A todo test diagnóstico hay que exigirle que su Índice de Youden sea mayor que 0. El punto de corte de una escala continua que determina la S y E más alta es aquel que representa el mayor Índice de Youden, calculado según la fórmula  $(S+E-1)$ . Gráficamente, este punto corresponde al punto de la Curva ROC más cercano al ángulo superior izquierdo, es decir, más cercano al punto del gráfico cuya  $S=100\%$  y  $E=100\%$ . El índice de Youden identifica el punto de corte que determina la S y E más alta conjuntamente, no obstante este punto no necesariamente detecta la S ni la E más alta que podría alcanzar. La cifra que obtiene el mayor Índice de Youden en cada curva ROC para los diferentes grados comparados son de 3.08, 3.38 y 3.38.

Punto de corte de 3.08 en la comparación grado 1 vs grado  $\geq 2$ . Punto de corte de 3.38 en la comparación de los grado  $\leq 2$  con los grados  $\geq 3$  y punto de corte de 3.38 en la comparación de los grados  $\leq 3$  con el grado 4. En 2 comparaciones obtuvimos el mismo punto de corte ( 3.38). Estos resultados nos indican la similitud de los grupos. En nuestro estudio no hemos conseguido en el estudio binario puntos de corte que nos diferencien los grados de PC.

Para obtener una tabla de contingencia y poder calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y poder medir la utilidad diagnóstica de la EUS-EG cuantitativa utilizamos la cifra de elastografía que obtienen el mayor Índice de Youden. Estos puntos de corte para los diferentes grados comparados son 3.08, 3.38, 3.38.

Un punto de corte o cifra igual o superior a 3.08 para diagnosticar grados  $\geq 2$  con una sensibilidad 80% y especificidad de 81% y un VPP 90%. La EUS-EG cuantitativa nos clasifica entre un páncreas normal y pancreatitis crónica.

Un punto de corte igual o superior a 3.38 para diagnosticar los grados 3 y 4 con una S 87%, E 69% y VPP 62%. Un punto de corte de 3.38 para diagnosticar el grado 4 con una S 88%, E 58% y VPP 35%. Al analizar una cifra de SR o punto de corte para diferenciar

los diferentes grados de pancreatitis crónica las sensibilidades son correctas pero las especificidades bajas.

La EUS-EG cuantitativa discrimina entre un páncreas normal y el resto de grados pero no nos clasifica los diferentes grados de PC. Estos resultados nos indican la similitud de los grados 2, 3 y 4, como se reflejaba en los histogramas.

Otra consideración importante en la EUS-EG cualitativa es el código de colores. Durante el estudio nos ha sido muy cómodo distinguir dos patrones, el patrón homogéneo de predominio verde amarillo y el patrón heterogéneo con predominio verde con zonas mixtas (amarillas, azules). Hasta la fecha estos patrones son los patrones utilizados en el estudio de la EUS-EG cualitativa en la PC descritos en la literatura. Así, no existen estudios previos que hayan analizado distintos patrones de colores para estudiar la EUS-EG cualitativa en la PC. Seguramente se podría afinar más y dentro del patrón heterogéneo ser capaces de diferenciar más patrones. Se podría realizar un estudio codificando más patrones de colores para el estudio de la EUS-EG cualitativa en la PC.

En el estudio de Giovannini y colaboradores se evaluaron la EUS-EG cualitativa en las lesiones sólidas de páncreas diferenciando 5 patrones . Score 1 (tejido pancreático normal) patrón homogéneo verde, Score 2 (fibrosis) patrón heterogéneo con rangos verde, amarillo y rojo. Score 3 (Adenocarcinoma inferior 25 mm. diámetro) patrón homogéneo azul con mínima heterogeneidad. Score 4 (tumor neuroendocrino o metástasis pancreáticas) una región en el centro del tumor con apariencia verde y alrededor homogéneo azul y el Score 5 (adenocarcinoma pancreático avanzado ) patrón heterogéneo altamente azules con colores de tejidos blandos (verde y rojo) que representan áreas de necrosis.[96]

La evolución de la endoscopia en los últimos años está siendo muy importante, sobretudo, por las aportaciones de las diferentes innovaciones tecnológicas que han ido apareciendo. La EUS digestiva está incluida dentro de la denominada endoscopia de alta complejidad, debido a su curva de aprendizaje y su potencial intervencionista.

Revisando la evolución histórica de la técnica, ha pasado de tener sólo una función diagnóstica por la imagen en sí, a tener una indicación diagnóstica e intervencionista gracias a la posibilidad de obtener muestras mediante la punción guiada por EUS, drenaje de colecciones anexas al tubo digestivo, la terapéutica vascular o el drenaje biliar pancreático guiados por EUS.

La EUS se usa ampliamente para evaluar enfermedades pancreático biliares, especialmente masas pancreáticas. La EUS tiene una capacidad adecuada para detectar masas pancreáticas, pero no es suficiente para el diagnóstico diferencial de varios tipos de lesiones. Para superar las limitaciones de la EUS, se han desarrollado nuevas técnicas, como la EUS con contraste, la elastografía y la punción con aguja fina guiada con EUS para caracterizar las lesiones detectadas por la EUS. Estas innovaciones tecnológicas han mejorado la capacidad de EUS para detectar y caracterizar las lesiones pancreáticas. Estos métodos complementan el uso diagnóstico de la EUS convencional.[46][66][74]

Otra consideración importante es la utilidad de la EUS en las complicaciones de la PC. La EUS es una prueba de imagen muy útil en el diagnóstico diferencial de las complicaciones de la PC como son un pseudoquistes pancreático o un adenocarcinoma pancreático.

Una complicación de la PC es la presencia de un pseudoquistes pancreático. Debe sospecharse la presencia de un pseudoquistes pancreático por una persistencia de dolor abdominal, anorexia o la presencia de una masa abdominal.[97] La EUS es especialmente útil para diferenciar entre un pseudoquistes y un tumor quístico de páncreas. La EUS permite caracterizar la lesión quística; características como un grosor mayor de 3 mm. en las paredes del quiste o septación del quiste sugieren la presencia de una tumoración quística y no un pseudoquistes. La EUS nos permite el análisis del líquido del quiste mediante punción con aguja del quiste guiado por EUS. El análisis de los marcadores tumorales como el CEA, CA 19.9, amilasa pancreática y la citología nos orientaran en la detección y diferenciación de tumoraciones quísticas pancreáticas. [98][99][100]

Otra complicación de la PC es la presencia de una neoplasia maligna en la PC como es el Adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC). El diagnóstico diferencial entre masas inflamatorias y malignas y la detección temprana de malignidad en pacientes con una PC conocida sigue siendo una tarea difícil para todas las técnicas de diagnóstico por la imagen.[43][101] Una neoplasia maligna en la PC puede verse radiológicamente como una lesión focal en forma de masa, que puede afectar tanto a la PC difusa como a la PC focal. Se puede observar una lesión inflamatoria en la cabeza del páncreas, llamada seudotumor, en el 10% de los presuntos adenocarcinomas resecados.[102]

En este sentido para llegar al diagnóstico de un adenocarcinoma (PDAC) en una PC necesitamos un alto índice de sospecha, y se debe hacer todo lo posible para demostrar la malignidad antes de la operación. La EUS nos permite estudiar la ecotextura de la tumoración, sus márgenes, las características ductales, la presencia de adenopatías y si hay afectación vascular.

Las características EUS que favorecen un seudotumor o masa inflamatoria en una PC incluyen un patrón homogéneo con tabiques hiperecóicos, calcificaciones, quistes, aspecto multilobular. Por otro lado, el PDAC en una PC se sugiere por la masa hipoecoica, la hipoecogeneidad periductal y el desplazamiento de calcificaciones. [103] Sin embargo la EUS sola no puede distinguir un PDAC en una PC de una masa inflamatoria en una PC.

Las técnicas adicionales utilizadas durante la EUS ayudan a diferenciar entre un seudotumor y un PDAC. Las técnicas que se incluyen son la obtención de tejido mediante la punción guiada con EUS, la EUS con elastografía (EUS-EG cualitativa y cuantitativa) y el contraste mejorado de alto índice mecánico para EUS (CEHMI-EUS).[104]

La EUS nos permite el estudio de la masa pancreática mediante punción con aguja de la masa guiada por EUS. La citología nos orientará en la detección de malignidad y en el tipo de tumoración.[105][106]

La EUS-EG cualitativa y la EUS-EG cuantitativa también nos puede ayudar a diferenciar entre un seudotumor y un PDAC. Como ya se ha mencionado, la EUS-EG mide la rigidez del tejido. El tejido benigno es más flexible en comparación con el maligno. En

un estudio en que evaluaron la EUS-EG cuantitativa en el estudio de lesiones sólidas de páncreas, el coeficiente de tensión fue de 18.12 para el PDAC en comparación con 3.28 para el seudotumor y 1.68 para el páncreas normal. Una sensibilidad y especificidad del coeficiente de tensión para detectar malignidad del 100% y 92.9 % respectivamente [89].

El contraste mejorado de alto índice mecánico (CEHMI-EUS) nos puede ayudar a diferenciar entre un seudotumor y un PDAC. El CEHMI-EUS es útil para detectar y caracterizar los vasos dentro de un área de interés.[107] Es una herramienta para comparar los patrones de vascularización capilar en una lesión con la del tejido adyacente. El PDAC es un tumor hipovascular y muestra una captación retrasada y disminuida del contraste en comparación con el seudotumor. El CEHMI-EUS es una herramienta importante en el diagnóstico diferencial del PDAC versus una masa inflamatoria de la PC.

Este estudio nos ha enseñado a entender y ver mejor la glándula pancreática, su morfología, los cambios que se establecen en el parénquima y en los conductos en presencia de una PC. Exploramos el páncreas mediante EUS y posteriormente aplicamos la EUS-EG cualitativa y cuantitativa. Si en el estudio del páncreas obtenemos un páncreas normal ( $\leq 2$  criterios menores) y al aplicar la EUS-cualitativa obtenemos un patrón heterogéneo o en la EUS-EG cuantitativa una cifra superior a 3, volvemos a explorar el páncreas mediante EUS para identificar otro posible criterio menor. La presencia de 3 criterios menores cambia de grado en la clasificación de Rosemont, lo clasificamos como indeterminado para PC.

Los resultados refuerzan la opción de realizar EUS-EG cualitativa y cuantitativa guiados por EUS en los pacientes remitidos al servicio de endoscopias para estudiar el páncreas. La EUS-EG agrega información valiosa a la EUS al proporcionar una evaluación cualitativa y cuantitativa de la rigidez del tejido. Se realiza durante el mismo procedimiento EUS sin agregar costes sólo aumenta el tiempo de prueba 10-15 minutos.

Establecer el diagnóstico clínico de una PC sólo con la ecoendoscopia no se recomienda. El diagnóstico de una PC tiene que ir relacionado con la presentación clínica, los análisis de laboratorio y las pruebas de imagen.[4]



El aprendizaje de la EUS, la EUS-EG cualitativa y cuantitativa, el conocimiento de una pancreatitis crónica y el entrenamiento de endoscopistas es necesario para poder desarrollar bien la EUS en el campo del estudio de la PC.

Los resultados de esta tesis apuntan en primer lugar que la EUS es una técnica efectiva en el diagnóstico de la PC, en segundo lugar, que la aportación de la nueva tecnología, la EUS-EG cualitativa y la EUS-EG cuantitativa incrementa la eficacia en el diagnóstico de la PC y finalmente que la combinación de ambas mantiene eficacia y seguridad en cada exploración ofreciendo ventajas desde el punto de vista clínico y terapéutico.

En resumen, los hallazgos descritos permiten afirmar que tanto la EUS-EG cualitativa como la EUS-EG cuantitativa nos discrimina entre un páncreas normal y un páncreas con cambios de PC. Sin embargo, el hecho que el patrón heterogéneo es más intuitivo que la obtención de una cifra hace que sea más fácil de utilizar en la práctica clínica diaria y esta sensación esta respaldada por los resultados obtenidos en la tesis. La sensibilidad de la EUS-EG cualitativa es más alta que la EUS-EG cuantitativa.

La EUS convencional juega un papel importante en la identificación de masas pancreáticas, particularmente las de pequeño tamaño. La EUS-EG y CE-EUS mejoran la caracterización de las lesiones pancreáticas detectadas en EUS [108][109]. La combinación de estas tres modalidades de ecoendoscopia aportan un beneficio potencial para el diagnóstico de lesiones sólidas aunque, se necesitan más estudios para aportar mayor evidencia.

La ecoendoscopia con punción (EUS-PAAF) está bien aceptada como estándar de referencia para el diagnóstico tisular del adenocarcinoma de páncreas, pero puede tener falsos negativos. Algunos autores sugieren los beneficios de la EUS-EG para identificar la lesión diana para EUS-PAAF en los casos con alta sospecha de malignidad, pero la punción es negativa [110][111]. Se necesitan más estudios para evaluar la combinación de la EUS-EG y la EUS-PAAF para el diagnóstico de las lesiones pancreáticas.

### Limitaciones de la EUS-EG

Dentro de las limitaciones intrínsecas se incluyen la dificultad de controlar la compresión del tejido por el transductor EUS, los artefactos de movimiento secundarios a los movimientos respiratorios y del corazón, y la dificultad de excluir estructuras cercanas. La mayoría de estas limitaciones pueden minimizarse en manos experimentadas y mantener una imagen elastográfica estable durante 5 segundos para la medición de la elasticidad. En nuestro estudio se utilizó la media de tres mediciones EUS-EG cuantitativa (cabeza, cuerpo y cola). El hecho de que no se observaron diferencias significativas entre estas tres mediciones tanto en la PC como en el páncreas normal apoya la adecuación de la medición EUS-EG.

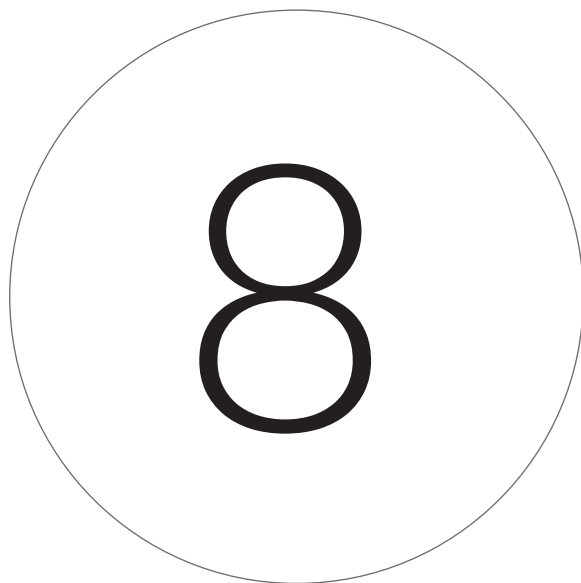
Otra consideración son los criterios de Rosemont. Algunos de estos criterios tienen una pobre concordancia interobservador, son operador dependiente. En nuestro estudio hemos participado 2 especialistas, en una gran parte los 2 estábamos en la sala de exploración analizando los resultados del paciente en estudio.

Otra limitación es que en el estudio hemos asumido los criterios de Rosemont para clasificar los pacientes en los diferentes grados de PC cuando la prueba oro para diagnosticar la PC es la histología.

Visto en retrospectiva, el número de pacientes por grupo no son iguales y esto podría conllevar algunas diferencias; En el grado 1 o diagnóstico de páncreas normal 53 pacientes (32%), en el grado 2 o diagnóstico indeterminado de PC 50 pacientes (31%), en el grado 3 o diagnóstico sugestivo de PC 27 pacientes (17%) y en el grado 4 o diagnóstico consistente de PC 33 pacientes (20%). Un mayor número de pacientes en el grado 4 o consistente para PC podrían haber salido las elastografías más altas y cambiar el análisis estadístico.

En la EUS-EG cualitativa para el estudio de la PC utilizamos dos patrones. El patrón homogéneo de predominio verde amarillo y el patrón heterogéneo con predominio verde con zonas mixtas (amarillas, azules). Si utilizáramos más patrones de colores podría ser que encontrásemos diferencias entre los diferentes grados de PC.





CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

---

1. La EUS-EG tanto cualitativa como cuantitativa permite discriminar entre un páncreas normal y una pancreatitis crónica pero no permite diferenciar entre los diferentes grados de pancreatitis crónica.
2. La EUS-EG cualitativa es un buen test diagnóstico para la pancreatitis crónica. Un patrón heterogéneo diagnostica la PC con una S 94%, E 75% y VPP 89%. La EUS-EG cualitativa discrimina claramente entre páncreas normal y el resto de grupos pero no entre los diferentes grados de consistente, sugerente e indeterminado para PC.
3. La EUS-EG cuantitativa es un buen test diagnóstico para la pancreatitis crónica. Una razón de tensión igual o superior a 3.08 diagnostica una PC con una S 80%, E 81% y VPP 90%. La EUS-EG cuantitativa discrimina entre páncreas normal y el resto de grupos pero no entre los diferentes grados de consistente, sugerente e indeterminado para PC.





ANEXO





ANEXO. Informe comité ético de investigación clínica

## **INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**

Doña Mireia Navarro, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

### **CERTIFICA**

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria no 274 el pasado 25 de noviembre de 2016 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)360/2016 y código de protocolo EUS02 presentado con fecha 01/11/2016, titulado "*UTILITAT DE L'ELASTOGRAFIA MITJANÇANT L'ECOENDOSCOPIA EN EL DIAGNÒSTIC DE LA PANCREATITIS CRONICA*" que tiene como investigador principal al Dr. Miquel Masachs Peracaula del Servicio de Aparato Digestivo Endoscopia de nuestro Centro.

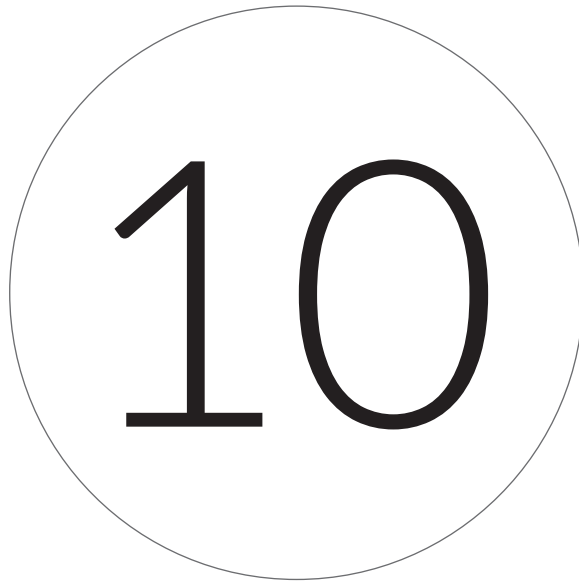
Y que tras emitir un Informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente por el promotor en respuesta a este informe.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

### **DICTAMEN FAVORABLE**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015.





## BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56:S226-30.
2. Raimondo M and Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet?. *Jop J Pancreas Electronic Resour*. 2004;5(1):1-7.
3. Warshaw AL, Banks PA, Castillo C, and Fernández-del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998;115(3):765-776.
4. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143-1162.
5. Domínguez-muñoz JE, Lucendo AJ, Carballo LF, María J, Estudio español multicéntrico de estimación de incidencia de la pancreatitis crónica. 2016;108(7):411-416.
6. Etemad B and Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707.
7. Otsuki M. Chronic pancreatitis: The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology*. 2004;4(1):28-41.
8. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009;169(11):1035-1045.
9. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Gronbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):603-609.

10. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*. 2009;10(4):387-392.
11. Gonoï W, Akai H, Hagiwara K et al. Pancreas divisum as a predisposing factor for chronic and recurrent idiopathic pancreatitis: initial in vivo survey. *Gut*. 2011;60(8):1103-1108.
12. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al.. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am. J. Gastroenterol*. 2012;107(2):311-317.
13. Lerch MM, Riehl J, Mann H, Nolte I, Sieberth HG, and Matern S. Sonographic changes of the pancreas in chronic renal failure. *Gastrointest. Radiol*.1989;14(1):311-314.
14. Zou W Bin, Tang XY, Zhou DZ, et al.. SPINK1, PRSS1, CTSC, and CFTR Genotypes Influence Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(11):204.
15. Hasan A, Moscoso DI, Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis," *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2018;28(4):587-603.
16. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J. Clin. Gastroenterol*. 2005;39(8):709-716.
17. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *Journal of Gastroenterology*. 2007;42(2):101-119.
18. Rizk MK, Gerke, H. Utility of endoscopic ultrasound in pancreatitis: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(47):6321-6326.

19. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ *et al.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4(8):1010-1016.
20. Levenick JM, Gordon SR, Sutton JE, Suriawinata A, Gardner TB. A comprehensive, case-based review of groove pancreatitis. *Pancreas.* 2009;38(6):169-175.
21. Kinney TP, Freeman ML. Pancreatic Imaging: Current State of the Art. *Gastroenterology.* 2009;136(3):776-779.
22. Siddiqi AJ, Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007;28(5):384-394.
23. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Current Gastroenterology Reports.* 2010;12(2):114-120.
24. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, *et al.* Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Gastrointest. Endosc.* 1998;48(1):1-10.
25. Miller FH, Keppke AL, Wadhwa A, Ly JN, Dalal K, Kamler VA. MRI of pancreatitis and its complications: Part 2, chronic pancreatitis. *Am. J. Roentgenol.* 2004;183(6):1645-1652.
26. Balci NC, Alkaade S, Magas L, Momtahan AJ, Burton FR. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: Findings on MRI in correlation with secretin MRCP. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2008;27(1):125-131.
27. Zhang XM, Shi H, Parker L, Dohke M, Holland GA, Mitchell DG. Suspected early or mild chronic pancreatitis: Enhancement patterns on gadolinium chelate dynamic MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2003;17(1):86-94.
28. Varghese JC, Masterson A, Lee MJ. Value of MR pancreatography in the evaluation of patients with chronic pancreatitis. *Clin Radiol.* 2002;57(5):393-41.



29. Akisik MF, Aisen AM, Sandrasegaran K, *et al.* Assessment of Chronic Pancreatitis: Utility of Diffusion-weighted MR Imaging with Secretin Enhancement. *Radiology*. 2009;250(1):103-109.
30. Bret PM, Reinhold C, Taourel P, Guibaud L, Atri M, Barkun AN. Pancreas divisum: evaluation with MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 1996;199(1):99-103.
31. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, *et al.* Severe Chronic Pancreatitis versus Suspected Pancreatic Disease: Dynamic MR Cholangiopancreatography after Secretin Stimulation. *Radiology*. 2000;214(3):849-55.
32. Cappeliez O, Delhay M, Devière J *et al.* Chronic pancreatitis: Evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology*, 2000;215(2):358-64.
33. Tamura R, Ishibashi T, Takahashi S. Chronic Pancreatitis: MRCP versus ERCP for Quantitative Caliber Measurement and Qualitative Evaluation. *Radiology*, 2006;238(3):920-8.
34. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: A prospective follow-up study," *Gastrointest. Endosc.* 2002;55(4):507-511.
35. Lees WR, Vallon AG, Denyer ME, Vahl, Cotton PB. Prospective study of ultrasonography in chronic pancreatic disease. *Br Med J*. 1979;1(6157):162-164.
36. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy*. 1993;25(9):555-564.
37. Catalano MF, Sahai A, Levy M, *et al.* EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest. Endosc.* 2009;69(7):1251-1261.

38. Stevens T, Lopez R, Adler DG et al. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis," *Gastrointest. Endosc.* 2010;71(3):519-526.
39. Chong AKH, Hawes RH, Hoffman BJ, Adams DB, Lewin DN, and Romagnuolo J. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology. *Gastrointest. Endosc.* 2007;65(6):808-814.
40. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Walsh RM, Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: Correlation in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(11):2498-2503
41. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, Eloubeidi MA. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest. Endosc.* 2007;66(3):501-509.
42. Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, Noh KW, Raimondo M. Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis: A prospective comparison study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007;41(1):88-93.
43. Iglesias-García J, Lindkvist B, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. The role of EUS in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma. *Revista española de enfermedades digestivas.* 2012;104(6):315-21.
44. Dietrich CF, Braden B, Hocke M, Ott M, Ignee A. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound," *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134(6):635-43.
45. Faccioli N, Crippa S, Bassi C, D'Onofrio M. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas. *Pancreatology.* 2009;9(5):560-6

46. Postema M, Gilja OH. Contrast-enhanced and targeted ultrasound. *World J. Gastroenterol.* 2011;17(1):28-41.
47. D'Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A, et al. Mass-forming pancreatitis: Value of contrast-enhanced ultrasonography. *World J. Gastroenterol.* 2006;12(26):4181-4.
48. Beyer-Enke SA, Hocke M, Ignee A, Braden B, Dietrich CF. Contrast enhanced transabdominal ultrasound in the characterisation of pancreatic lesions with cystic appearance. *J Pancreas.* 2010;11(5):427-33.
49. Luetmer PH, Stephens DH, Ward EM. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology.* 1989;171(2):353-7.
50. Bernades P, Baetz A, Lévy P, Belghiti J, Menu Y, Fékété F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis - A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci.* 1992;37(3):340-6.
51. Bedingfield JA, Anderson MC. Pancreatopleural Fistula. *Pancreas.* 1986;1(3):283-90.
52. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *J Pancreas.* 2006;7(4):390-6.
53. Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:93.
54. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: The ABC system. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(1):67-70.
55. Cotton PB, Lees WR, Vallon AG, Cottone M, Croker JR, Chapman M. Gray-scale ultrasonography and endoscopic pancreatography in pancreatic diagnosis. *Radiology.* 1980;134(2):453-9.

56. Stevens T, Dumot JA, Parsi MA, Zuccaro G, Vargo JJ. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2681-2687.
57. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(3):306-310.
58. Lankisch PG, Lembcke B, Wemken G CW. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion*. 1986;35(3):175-181.
59. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):484-488.
60. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34( Suppl1):S62-S69.
61. Aparisi Quereda L, Sabater Ortí L, Calvete Chornet J, et al. Early carbohydrate metabolism dysfunction in chronic pancreatitis. Relation with the exocrine pancreatic function. *Med Clin*. 2001;117(15):561-566.
62. Midha S, Sreenivas V, Kabra M, Chattopadhyay TK, Joshi YK, Garg PK. Genetically Determined Chronic Pancreatitis but not Alcoholic Pancreatitis Is a Strong Risk Factor for Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2016;45(10):1478-1484.
63. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; Aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349-58.
64. Bhutani MS. Endoscopic ultrasound. *Endoscopy*. 2005;37(11):1084-1088.

65. Brugge WR. Endoscopic ultrasonography: The current status. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1577-1583.
66. Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Shimizu Y, Yatabe Y, Koshikawa T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): Past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2005;40(11):1013-1023.
67. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2011;43(10):897-909.
68. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(2):235-244.
69. Gan S, Rajan E, Adler D, Baron TH. Role of EUS. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(3):425-434.
70. Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: Endoscopic ultrasound. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1631-1648.
71. Tarantino I, Barresi L. Interventional endoscopic ultrasound: Therapeutic capability and potential. *World J Gastrointest Endosc*. 2009;1(1):39-44.
72. Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, Sawaki A, Shimizu Y, Irisawa A. Interventional endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(4):509-519.
73. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2009;54(11):2330-2337.

74. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, et al. Diagnosis of Pancreatic Disorders Using Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography and Endoscopic Elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11 SUPPL.):S63-S67.
75. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. *Radiology*. 2006;239(2):341-350.
76. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DFR. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol*. 2002;57(11):1014-1020.
77. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic Moduli of Breast and Prostate Tissues under Compression. *Ultrason Imaging*. 1998;20(4):260-274.
78. Giovannini M. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound and elastosonoendoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(5):767-779.
79. Iglesias García J, Lariño Noia J, Domínguez Muñoz JE. Elastografía pancreática. *Gastroenterol y Hepatol Contin*. 2009;8(2):100-102.
80. Frey H. [Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity]. *Radiologe*. 2003;43(10):850-855.
81. Gao L, Parker KJ, Lerner RM, Levinson SF. Imaging of the elastic properties of tissue--a review. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(8):959-977.
82. Săftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography - A new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006;15(2):161-165.
83. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(6):1101-1108.

84. Fornage BD. Recent advances in breast sonography. *Jbr-Btr Organe la Soc R Belge Radiol.* 2000;83:75-80.
85. Thomas A, Fischer T, Frey H, et al. Real-time elastography - An advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(3):335-340.
86. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: The first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy.* 2006;38(4):344-348.
87. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1587-1593.
88. Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(7):971-978.
89. Iglesias-garcia J, Larinonoia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguezmunoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: An accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1172-1180.
90. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Dominguez-Munoz JE. Elastografía en la evaluación de la pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(9):629-634.
91. Itoh Y, Itoh A, Kawashima H, et al. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J Gastroenterol.* 2014;49(7):1183-1192.
92. Sivak MV., Kaufman A. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease: A preliminary report. *Scand J Gastroenterol.* 1986;123:130-4.

93. Chong AKH, Hawes RH, Hoffman BJ, Adams DB, Lewin DN, Romagnuolo J. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology. *Gastrointest Endosc.* 2007; 65(6):808–814.
94. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Noda A, Suzuki T, Nakano S. Relationship between Pancreatic Exocrine Function and Histological Changes in Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87(9):1170-4.
95. Coté GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(3):266-273.
96. Giovannini M. Endoscopic ultrasound elastography. *Pancreatology.* 2011;11(SUPPL. 2):34-39.
97. Khanna AK, Tiwary SK, Kumar P. Pancreatic pseudocyst: Therapeutic dilemma. *Int. J. Inflam.* 2012;2012.
98. E. Rosso E, Alexakis N, Ghaneh P, Lombard M, Smart HL, Evans J. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: Endoscopic and surgical treatment,” *Digestive Surgery.* 2003;20:397-406.
99. Dumonceaul JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Andres Sanchez-Yague A et al. “Endoscopic treatment of chronic pancreatitis : European Society of Gastrointestinal Endoscopy ( ESGE ) Guideline – Updated August 2018. *Endoscopy* 2019;51(2):179-193.
100. Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, Sielenkämper AW, Heidecke CD, Lerch MM. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis,” *Pancreas.* 2008;36(2):105-12
101. Kinney TP, Freeman L. Recent advances and novel methods in pancreatic imaging,” *Minerva Gastroenterologica e Dietologica.* 2008;54(1):85-95.



102. M. Kajiwara M, Gotohda N, Konishi M et al. Incidence of the focal type of autoimmune pancreatitis in chronic pancreatitis suspected to be pancreatic carcinoma: Experience of a single tertiary cancer center. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2008;43(1):110-6.
103. Lee SH, Ozden N, Pawa R, Hwangbo Y, Pleskow DK. Periductal hypoechoic sign: an endosonographic finding associated with pancreatic malignancy. *Gastrointest Endoscopy* 2010;71(2):249-55.
104. Mei M, Ni J, Liu D, Jin P, Sun L. EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: A meta-analysis. *Gastrointest Endoscopy* 2013;77(4):578-89.
105. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Muñoz JE, Abdulkader I, Larino-Noia J, Eugenyeva E. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am. J. Gastroenterol* 2011;106(9):1705-10.
106. Turner BG, Cizginer S, Agarwal D, Yang J, Pitman MB, Brugge WR. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy. *Gastrointest. Endoscopy* 2010;71(1):91-8.
107. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol* 2006;12(2):246-50.
108. Saftoiu A, Iordache SA, Gheonea DI. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest. Endoscopy.* 2010;72(4):739-47.
109. Chantarojanasiri T, Hirooka Y, Kawashima H. Endoscopic ultrasound in diagnosis of solid pancreatic lesions: Elastography or contrast-enhanced harmonic alone versus the combination. *Endoscopy International Open.* 2017;5(11):1136-1143.

110. Popescu A, Saftoiu A. Can elastography replace fine needle aspiration. *Endosc. Ultrasound*. 2014;3(2):109-117.
111. Kongkam P, Lakananurak N, Navicharen P. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions: A prospective single-blinded study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;30(11):1683-1689.

