



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

Utilidad de la Elastografía Basada en la Técnica de Radiación Acústica de la Fuerza de Impulso para el Diagnóstico no Invasivo de Pancreatitis Crónica

**D. Camilo Julio Llamaza Torres**

2015

# TESIS DOCTORAL



**UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA BASADA EN LA TECNICA DE RADIACIÓN  
ACÚSTICA DE LA FUERZA DE IMPULSO PARA EL DIAGNÓSTICO NO  
INVASIVO DE PANCREATIS CRÓNICA**

---

**Autor: Camilo Julio Llamaza Torres**

**Director de Tesis: Dr. Luis Fernando Carballo Álvarez**

**Programa de Doctorado**

**Departamento de Medicina Interna**

**Universidad de Murcia**

---

**2015**



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. Luis Fernando Carballo Álvarez, Profesor Titular de Universidad del Área de Medicina Interna y **Director del Departamento** de Medicina Interna, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "Utilidad de la Elastografía basada en la Técnica de Radiación Acústica de la Fuerza de Impulso para el Diagnóstico no invasivo de Pancreatitis Crónica", realizada por **D. Camilo Julio Llamaza Torres**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Luis Fernando Carballo Álvarez, con DNI número 50019634, del Departamento de Medicina Interna, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha 3 de noviembre de 2015, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 3 de noviembre de 2015

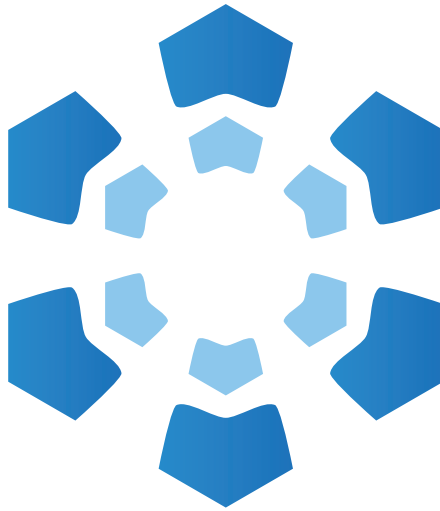


**Doctorando: D. Camilo Julio Llamaza Torres**

*\*Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

*\*Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

**Mod: T-40**



*“Cuando podemos medir aquello de lo que se habla, y expresarlo mediante números, conocemos algo sobre el particular; pero cuando no podemos medirlo, cuando no podemos expresarlo numéricamente, nuestro conocimiento es escaso e insatisfactorio; puede ser el principio del conocimiento, pero apenas hemos avanzado nuestros pensamientos hacia el estado de ciencia, independientemente de la materia de que se trate.”*

**Lord Kelvin (William Thomson Kelvin)**  
**Instituto de Ingenieros Civiles**  
**Londres, 3 de mayo de 1883**

A Martha y Camilo, mis amados padres.

Mis maestros desde que nací.

A mi amada María.  
A Julia, nuestra amada hija.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. D. Luis Fernando Carballo Álvarez, por su confianza y apoyo en la elaboración de esta investigación.

A Julio, Rosa y Agustina; mis abuelos y grandes amigos.

A Ana María, mi madrina, amiga y confidente.

A Rosa Magdalena (Rosita); por cuidar de mí y de la familia siempre.

A Carmen Pardo y Manuel Fuentes; por sus consejos y gran amistad.

Al resto de mi familia, que de cerca y de lejos, siempre han confiado en mí y han demostrado su apoyo en todos mis proyectos





## ÍNDICE

	Páginas
RESUMEN	3
SUMMARY	5
ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Pancreatitis crónica	9
1.2 Métodos de diagnóstico	15
1.3 Elastografía	19
1.3.1 Fundamentos teóricos	23
1.3.2 Técnicas de elastografía	27
1.4 Elastografía y enfermedades del páncreas	31
2. PACIENTES Y MÉTODOS	34
2.1 Diseño de investigación	35
2.1.1. Pregunta de investigación	35
2.1.2 Objetivo general	35
2.1.3 Objetivo específico	35
2.1.4 Justificación del estudio	36
2.1.5 Diseño del estudio	36
2.1.6 Ventajas del estudio	36
2.1.7 Desventajas del estudio	36
2.1.8 Metodología	36
2.2 La muestra	38
2.2.1 Población de referencia	38
2.2.1.1 Población blanco	38
2.2.1.2 Población accesible	38
2.2.2 Selección de la muestra	38
2.2.2.1 Criterios de inclusión	38
2.2.2.2 Criterios de exclusión	39
2.2.3 Fases del estudio	39

2.2.3.1 Reclutamiento y evaluación del paciente elegible	39
2.2.3.2 Duración del estudio	39
2.2.4 Recolección de datos	39
2.3 Definición operacional	40
2.3.1 Identificación de variables	40
2.3.1.1 Variables dependientes	40
2.3.1.2 Variables independientes	41
2.4 Tamaño muestral y factibilidad de la muestra	44
2.5 Análisis estadístico	44
3. RESULTADOS	46
4. DISCUSIÓN	61
5. CONCLUSIONES	68
6. PERSPECTIVAS DE FUTURO	70
7. BIBLIOGRAFÍA	72
8. ANEXOS	80
ANEXO I	82
ANEXO II	86

## **RESUMEN**

La pancreatitis crónica es una enfermedad infradiagnosticada. La ultrasonografía endoscópica es considerada la prueba de elección para la valoración de la enfermedad pancreática. La elastografía que es la valoración del grado de elasticidad de los tejidos ha surgido como una técnica útil en el diagnóstico de la pancreatitis crónica.

Usando una técnica elastográfica no invasiva, llamada Radiación Acústica de la Fuerza de Impulso (ARFI) asociada a un equipo de ultrasonografía convencional se puede estimar de manera percutánea el grado de rigidez pancreática. El objetivo de este estudio es determinar la precisión diagnóstica de la tecnología ARFI para el diagnóstico de pancreatitis crónica de manera no invasiva.

Presentamos un estudio descriptivo, observacional, transversal y abierto que incluye pacientes que por sospecha de pancreatitis crónica entre el período de Octubre del 2012 y Septiembre de 2015 se les sometió a un estudio por ultrasonografía endoscópica y se clasificaron según los criterios estándar y de Rosemont. Se evaluaron los mismos pacientes mediante la tecnología ARFI utilizando un equipo ACUSON S2000™ equipado con el software Virtual Touch™ Quantification para la cuantificación de la rigidez pancreática mediante la obtención de la velocidad de onda de corte ( $V_c$ ) en la cabeza, cuerpo y cola de páncreas. Los datos fueron analizados mediante análisis de la varianza y técnicas de correlación no paramétricos; la precisión diagnóstica fue obtenida mediante el análisis de las curvas ROC.

Se evaluaron un total de 33 pacientes (la media de edad fue de 58,3 +/- 11,8 años, rango 32-84; 15 hombres y 18 mujeres), 17 con diagnóstico de pancreatitis crónica y 16 clasificados como normal según los criterios estándar. Se detectó una diferencia significativa en las medias de  $V_c$  en cuerpo de páncreas de pacientes sin (media  $V_c$  cuerpo: 1,27 m/s); y con pancreatitis crónica ( $V_c$  cuerpo 1,57 m/s);  $p$  0,037.

El área bajo la curva ROC fue de 71,3% (intervalo de confianza al 95% 0,532-0,895) y la precisión diagnóstica para el diagnóstico de pancreatitis crónica fue de

66,67%. La media de la Vc en la cabeza y cuerpo de páncreas presentó una correlación significativa con el número de criterios ecoendoscópicos para pancreatitis crónica ( $r=0,421/r=0.455$ ;  $p=0.0016/p=0,009$ , respectivamente).

En conclusión, la elastografía percutánea mediante la técnica ARFI ha demostrado tener una utilidad para el diagnóstico de la pancreatitis crónica de manera no invasiva.

## **SUMMARY**

Chronic pancreatitis is an underdiagnosed disease. Endoscopic ultrasonography has become the method of choice for evaluating pancreatic diseases. Elastography is assessing the degree of elasticity of the tissues and has emerged as a useful technique in the diagnosis of chronic pancreatitis.

A new noninvasive technique called Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) associated with conventional ultrasound equipment should estimate the degree of pancreatic stiffness percutaneously. The aim of this study is to determine the accuracy ARFI technology for the diagnosis of chronic pancreatitis noninvasively.

We present a descriptive, observational, transversal and open study that included patients with suspected of chronic pancreatitis in the period between October 2012 and September 2015 and were subjected to a study by endoscopic ultrasonography and classified according to standard and Rosemont criteria. The same patients were assessed by ARFI technology using an ACUSON S2000™ equipment with Virtual Touch™ Quantification software for the quantification of pancreatic rigidity by obtaining the shear wave velocity (SWV) in the head, body and tail of the pancreas. Data were analyzed using ANOVA and nonparametric correlation techniques; diagnostic accuracy was obtained by analyzing Receiver-Operator curves (ROC)

A total of thirty-three patients were studied (mean age was 58.3 +/- 11.8 years, range 32-84; 15 men and 18 women). Seventeen with a diagnosis of chronic pancreatitis and sixteen classified as normal according to standard criteria. A significant difference was detected in the means of SWV in body pancreas of patients without (mean SWV<sub>body</sub>: 1.27 m/s); and with chronic pancreatitis (SWV<sub>body</sub> 1.57 m/s); p 0.037.

The area under the ROC curve was 71.3% (95% confidence interval 0.532 to 0.895) and the accuracy of ARFI for diagnosing chronic pancreatitis was 66.67%. SWV in the head and body of pancreas showed a significant correlation with the number of EUS

criteria for chronic pancreatitis ( $r = 0.421$  /  $r = 0.455$ ;  $p = 0.0016$  /  $p = 0.009$ , respectively).

In conclusión, ARFI elastography technique has proven to be useful for the diagnosis of chronic pancreatitis noninvasively.

## **ABREVIATURAS**

**ARFI:** radiación acústica de la fuerza de impulso

**ARFI-VTQ:** radiación acústica de la fuerza de impulso – cuantificación tisular por Virtual Touch

**ABCROC:** área bajo la curva de característica operativa del receptor

**CP:** cáncer de páncreas

**CPP:** conducto pancreático principal

**CPRE:** colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

**PC:** pancreatitis crónica

**PCP:** pancreatitis crónica precoz

**pSWE:** point SWE

**RF:** radio frecuencia

**ROC:** característica operativa del receptor

**ROI:** región de interés

**SE:** strain elastography

**SNR:** signal-to-noise ratio

**SR:** strain ratio

**SRI:** strain-rate imaging

**SWE:** shear-wave elastography

**SWV:** shear-wave velocity

**s-CPRM:** colangiopancreatografía resonancia magnética con secretina

**USE:** ultrasonografía endoscópica

**Vc:** velocidad de onda de corte

**VPN:** valor predictivo negativo

**VPP:** valor predictivo positivo

# **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.1 PANCREATITIS CRÓNICA**

La pancreatitis crónica (PC) es un complejo proceso inflamatorio crónico del páncreas, caracterizado por la presencia de infiltrado inflamatorio crónico, activación de células estrelladas pancreáticas con producción de fibrosis parenquimatosa y pérdida progresiva de células acinares y, en menor medida, islotes de Langerhans<sup>1-6</sup>.

Las manifestaciones clínicas fundamentales de estas alteraciones estructurales y funcionales son el dolor abdominal recurrente, la maldigestión en forma de esteatorrea y la diabetes. El cuadro de dolor predomina en las primeras fases de la enfermedad, mientras que en las últimas es más frecuente la esteatorrea y la diabetes<sup>1-6</sup>.

Clínicamente esta patología se caracteriza por dolor abdominal y, en estadios avanzados, insuficiencia pancreática exocrina y endocrina (diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica). La PC es una enfermedad de elevada morbilidad. Algunas de las complicaciones que se producen son la presencia de calcificaciones, estenosis biliar, pseudoquistes, necrosis o cáncer de páncreas (CP). Todos estos hechos confieren a la PC una elevada relevancia clínica<sup>1-6</sup>.

Los problemas para la realización de estudios epidemiológicos en la PC se acentúan por la dificultad de alcanzar un diagnóstico de certeza de la enfermedad, que convierten a la misma en una entidad claramente infradiagnosticada. Hasta el año 2014, se han publicado 15 estudios multicéntricos, sobre todo en países europeos y asiáticos<sup>9-21</sup>; y solamente uno en EE.UU<sup>22</sup>. De los quince estudios, seis de ellos han utilizado como fuente de información los registros hospitalarios de su país. De forma global, la incidencia anual de PC por 100.000 habitantes es de 6 a 7 casos en Europa, de 7 a 8 casos en Estados Unidos, y de 5 a 14,4 casos en Asia. La prevalencia de PC presenta variaciones aún mayores que la incidencia, incluso dentro del mismo país: China presentan cifras que varían desde 3,1 a 13,5 casos por 10<sup>5</sup> habitantes<sup>21</sup>. En Japón se estima una prevalencia de 35,5 casos por 10<sup>5</sup> habitantes<sup>18</sup> y en Europa varía desde 13 casos por 10<sup>5</sup> en Finlandia<sup>9</sup> hasta 26,4 casos por 10<sup>5</sup> habitantes en Francia<sup>13</sup>. Estos datos reflejan la dificultad de diagnosticar la PC y de mantener estos pacientes en seguimiento a largo plazo<sup>7-8</sup>.

Domínguez-Muñoz y colaboradores, recientemente publicaron un estudio multicéntrico español<sup>8</sup> de estimación de la prevalencia e incidencia de la pancreatitis crónica y sus complicaciones. En dicho estudio describen una prevalencia global de 49,3 casos por 10<sup>5</sup> habitantes y la incidencia de 5,5 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año. Describe un rango de prevalencia variable; desde 25 casos por 10<sup>5</sup> habitantes en Murcia y hasta de 86,1 casos por 10<sup>5</sup> habitantes en Santiago de Compostela.

Es particularmente difícil establecer cifras reales de incidencia de la PC. La cifra global de incidencia es baja al compararla con la publicada por De las Heras y Pons Romero en 1993<sup>5,6</sup>, quienes presentaron sus datos entre 1980 y 1990 del área de Cantabria, describiendo una incidencia de 14 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año. Pero al comparar estos datos, con la última serie española publicada<sup>7</sup>, es bastante similar a la obtenida por el grupo del Hospital Universitario de Araba (País Vasco) de 12,6 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año; aunque todas ellas difieren al resto de áreas evaluadas en España<sup>8</sup>.

En el área de Zürich, en el período 1975-1979 se comunicó una incidencia de 10 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año<sup>23</sup>, y el Copenhagen Pancreatitis Study<sup>24</sup>; halló una incidencia 8,2 casos por 10<sup>5</sup>/año. La prevalencia calculada para el área de Zürich en 1973 fue de 4 casos por 10<sup>5</sup> habitantes y la del Copenhagen Pancreatitis Study de 13 casos por 10<sup>5</sup> habitantes, mientras que de las Heras<sup>5</sup> describió una prevalencia de 18,3 casos por 10<sup>5</sup> habitantes en el año 1991. La diferencia en las incidencias entre las últimas publicadas<sup>7</sup> y las de hace 20 y 40 años atrás<sup>5,23-24</sup>, puede deberse al menos en parte a que los métodos diagnósticos de imagen en los que los autores de los últimos estudios basan el diagnóstico poseen elevada sensibilidad y especificidad en los estadios más evolucionados de la enfermedad, por lo que pasan desapercibidos un número no despreciable de pacientes, que están en períodos más iniciales, en los que predomina el dolor sin acompañarse de cambios morfológicos evidentes en las exploraciones de imagen.

La PC por lo tanto, es una enfermedad claramente infradiagnosticada. El diagnóstico se realiza en estadios avanzados, debido a que una elevada cantidad de veces la pancreatitis crónica cursa de forma asintomática y se manifiesta en etapas tardías<sup>4,25</sup>.

La PC en la actualidad se considerada en la mayoría de los casos de origen multifactorial. La interacción de múltiples factores de riesgo, a través de distintas vías patogénicas lleva a la persona al desarrollo de un único cuadro histopatológico y clínico. Esto llevó al sistema de clasificación TIGAR-O<sup>4</sup> (tabla 1), que posteriormente fue modificado por el sistema M-ANNHEIM<sup>25</sup> (tabla 2).

El sistema de clasificación basado en factores de riesgo de M-ANNHEIM es simple, objetivo, preciso y relativamente no invasivo, que incorpora la etiología, diferentes estadios de la enfermedad, varios grados de severidad clínica.

**Tabla 1. Factores etiológicos de riesgo asociados a pancreatitis crónica. Clasificación TIGAR-O.**

<b>Tóxico-metabólico</b>	<b>Idiopática</b>	<b>Genética</b>
Alcohol	Diagnóstico temprano	Hereditaria (mutaciones PRSS1) gen del tripsinógeno catiónico. Dominantes (codones 29 y 122) y recesivos (codones 16,22 y 23).
Tabaco	Diagnóstico tardío	Mutaciones SPINK1
Hipercalcemia	Tropical	Mutaciones CFTR1
Hiperlipidemia		
Insuficiencia renal crónica		
Medicaciones		
Toxinas		
<b>Autoinmune</b>	<b>Pancreatitis aguda recurrente</b>	<b>Obstructiva</b>
PC autoinmune aislada	Post-necrótica	Páncreas divisum
Síndrome autoinmune (asociado a otras enfermedades)	Pancreatitis aguda recurrente	Desorden esfínter de Oddi
	Enfermedad vascular	Obstrucción ductal
	Post-irradiación	Post-traumático

<b>Tabla 2: Sistema de M-ANNHEIN para la Clasificación del cuadro clínico de pancreatitis crónica</b>	
<b>Cuadro clínico</b>	<b>Puntos</b>
<b>Reporte del dolor por el paciente</b>	
Sin dolor y sin terapia	0
Pancreatitis aguda recurrente	1
No dolor con terapia	2
Dolor intermitente	3
Dolor continuo	4
<b>Control del dolor</b>	
Sin medicación	0
Sin uso de opioides u opioides leves	1
Uso de opioides potentes o intervenciones endoscópicas	2
<b>Intervención quirúrgica</b>	
Intervención quirúrgica pancreática por cualquier motivo	4
<b>Insuficiencia exocrina</b>	
Ausencia de insuficiencia exocrina	0
Insuficiencia leve, moderada o no demostrada sin requerimiento de suplemento enzimático	1
Insuficiencia exocrina demostrada (por test de insuficiencia exocrina) o insuficiencia exocrina severa por presencia de >7 g grasa en heces/24 horas o mejoría con suplemento enzimático	2
<b>Insuficiencia endocrina</b>	
Ausencia de diabetes mellitus	0
Presencia de diabetes mellitus	4

<b>Tabla 2: Sistema de M-ANNHEIN para la Clasificación del cuadro clínico de pancreatitis crónica</b>	
<b>Cambios morfológicos en técnicas de imagen (Clasificación de Cambrigde)</b>	
Normal	0
Equívoco o dudoso	1
Leve	2
Moderado	3
Severo	4
<b>Complicaciones graves de órganos</b>	
Ausencia de complicaciones	0
Presencia de posibles complicaciones reversibles	2
Complicaciones irreversibles	4

## **1.2 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

Los dos pilares del diagnóstico de la PC lo constituyen las pruebas de función pancreática y las pruebas de imagen que evidencian las alteraciones morfológicas características de la enfermedad. Habitualmente alcanzamos el diagnóstico de la PC mediante técnicas de imagen, quedando los test de función pancreática para la evaluación posterior de la función exocrina del páncreas<sup>25-33</sup>.

La radiología simple de abdomen y la ecografía abdominal han sido métodos comúnmente empleados en el pasado para el diagnóstico de la PC por su capacidad en la detección de calcificaciones y otras alteraciones groseras de la enfermedad. La tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, de igual forma, permite una evaluación morfológica del parénquima. Es útil en la valoración de calcificaciones en los conductos pancreáticos, la dilatación del conducto de Wirsung y la atrofia de la glándula pancreática. Su utilidad disminuye cuando lo que se evalúa son las alteraciones sutiles de la glándula y de las ramas pancreáticas. También se emplea en la evaluación de las complicaciones tales como pseudoquistes o complicaciones vasculares<sup>25-33</sup>.

La sensibilidad de los métodos exploratorios mencionados para el diagnóstico de la PC es baja, sobre todo en fases incipientes de la enfermedad, por lo que ninguno de ellos puede considerarse como técnica de elección<sup>25-33</sup>.

La colangioangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha sido considerada durante años el patrón oro para el diagnóstico morfológico de los conductos pancreáticos. El mayor problema de la CPRE es que se trata de un test diagnóstico invasivo, no exenta de riesgo, por lo que ha sido paulatinamente sustituida por otros métodos de imagen y quedando relegada como arma terapéutica en el manejo de diversas complicaciones, tales como el drenaje transpapilar de los pseudoquistes, tratamiento endoscópico de la estenosis del conducto pancreático, extracción de cálculos<sup>25-33</sup>.

El diagnóstico de pancreatitis crónica precoz (PCP) por lo tanto es difícil. En la última década han aparecido dos métodos de imagen con gran relevancia actual en la

práctica clínica en el manejo de la PC: la ultrasonografía endoscópica (USE) y la colangiopancreatoresonancia magnética con secretina (s-CPRM)<sup>29-33</sup>.

La USE ha revolucionado la evaluación morfológica del páncreas. La posibilidad de situar el transductor en la proximidad del órgano, obviando la interposición del aire y minimizando el efecto del tejido adiposo, permite de una forma poco invasiva y con mínimo riesgo la obtención de imágenes de alta resolución, tanto del parénquima como del sistema ductal pancreático. Por todo ello, la USE se ha convertido en los últimos años en la técnica de elección para el diagnóstico de patología pancreática como la PC, sobre todo en estadios iniciales en las que otros procedimientos no alcanzan la misma precisión<sup>29-30,33</sup>.

Se han establecidos criterios morfológicos que caracterizan la enfermedad, dividiéndolos en parenquimatosos y ductales. Hasta el momento no existe un punto de corte óptimo para establecer el diagnóstico de la PC, siendo más probable su diagnóstico ante la presencia de mayor número de los mismos. En la práctica clínica habitual, suele emplearse un punto de corte de 4 criterios diagnósticos<sup>29</sup>. La clasificación estándar consiste en 9 criterios: focos hiperecogénicos, tractos fibrosos, lobularidad, quistes, calcificaciones, dilatación del Wirsung, dilatación de las ramas secundarias del Wirsung, irregularidad del conducto pancreático principal y paredes hiperecogénicas del Wirsung<sup>29</sup>. Con la hipótesis de que no todos los criterios tienen la misma relevancia, se ha propuesto la clasificación de Rosemont, en la que definen los criterios ecoendoscópicos de la PC y su validez específica, estableciéndose grupos diferentes de pacientes en función de ellos. A pesar de ello, la variación interobservador de esta clasificación no mejora las previas<sup>30,34</sup>.

La CPRM posee gran sensibilidad para el diagnóstico de PC precoz. Suplementada tras la administración de gadolinio es muy útil en la valoración parenquimatosa y tras la de secretina (s-CPRM) muy eficaz en detectar anomalías ductales. Mediante la administración de secretina y gadolinio no sólo es posible realizar una evaluación morfológica del parénquima pancreático y ductal, sino también estimar de forma semicuantitativa la secreción exocrina pancreática a través de la medición del relleno del marco duodenal. Los parámetros sugestivos de la PC a nivel del parénquima



serían: atrofia, heterogeneidad, agrandamiento, índice de intensidad <1.7 (sugestivo de fibrosis) y el pico de realce de contraste en fase venosa o tardía. Las anomalías ductales tras la administración de secretina consistirían en detectar dilataciones, estenosis, cálculos, irregularidad del conducto, distensión del mismo sin llegar a retornar a la normalidad, la visualización de colaterales<sup>32-33</sup>.

<b>Tabla 3: Clasificación de Rosemont para pancreatitis crónica</b>		
<b>Hallazgos</b>	<b>Criterio mayor</b>	<b>Criterio menor</b>
<b>Criterios parenquimatosos</b>		
Focos hiperecogénicos con sombra	Mayor A	
Lobularidad en panel de abeja	Mayor B	
Lobularidad sin panel de abeja		Si
Focos hiperecogénicos sin sombra		Si
Quistes		Si
Tractos fibrosos (Stranding)		Si
<b>Criterios ductales</b>		
Cálculos en conducto pancreático principal (CPP)	Mayor A	
Contorno irregular del CPP		Si
Dilatación de colaterales		Si
Dilatación del CPP		Si
Pared hiperecogénica del CPP		Si

<b>Tabla 4: Diagnóstico de pancreatitis crónica según el consenso de Rosemont</b>
<b>I. Consistente con pancreatitis crónica</b>
A. 1 criterio mayor A (+) $\geq$ 3 criterios menores
B. 1 criterio mayor A (+) criterio mayor B
C. 2 criterios mayores A
<b>II. Sugerente de pancreatitis crónica</b>
A. 1 criterio mayor A (+) $<$ 3 criterios menores
B. 1 criterio mayor B (+) $\geq$ 3 criterios menores
C $\geq$ 5 criterios menores (cualquiera)
<b>III. Indeterminado para pancreatitis crónica</b>
A. 3 ó 4 criterios menores, sin criterios mayores
B. Criterio mayor B aislado o con $<$ de 3 criterios menores
<b>IV. Normal</b>
$\leq$ 2 criterios menores, ausencia de criterios mayores

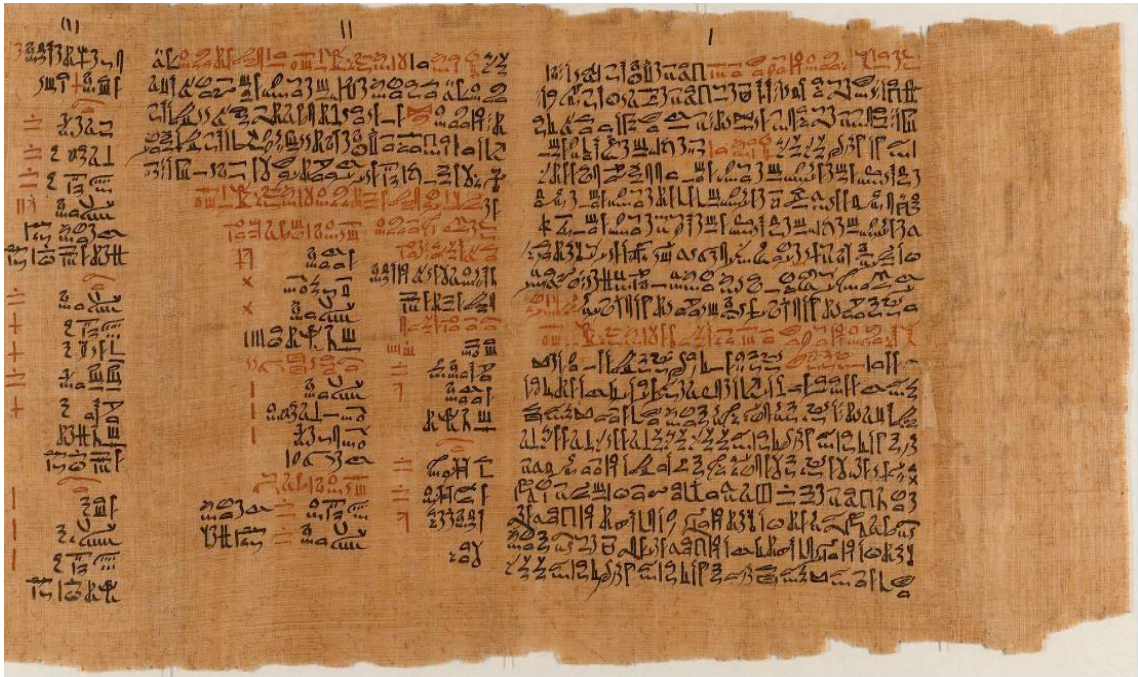
Se han descritos estudios que demuestran una correlación significativa entre el número de criterios por USE de la PC y el grado de fibrosis pancreática evaluada histológicamente<sup>35,36</sup>, aunque la contraparte también se ha descrito<sup>37</sup>. Le Blanc y cols. en 2001 evaluaron la presencia de los diferentes criterios por USE en PC en pacientes que posteriormente fueron intervenidos quirúrgicamente<sup>36</sup>. Éste estudio, realizado en una muestra de 51 pacientes y con un tiempo medio entre la USE y la cirugía de 104 días (mayor de un año en 12 pacientes), sugiere que los criterios ductales (irregularidad del conducto pancreático principal, dilatación de colaterales y calcificaciones), pero no en el número de criterios totales, se asocia significativamente a la presencia histológica de PC. Vega-Peralta y cols, evaluaron a pacientes sometidos a pancreatectomía total con autotransplante de islotes por dolor abdominal y sospecha de la PC de mínimos cambios; concluyendo que la correlación entre los hallazgos por USE y la histopatología es baja. Sobre todo es relevante el hallazgo de que una exploración por USE normal o con tan sólo 1 a 3 criterios; no permite excluir con certeza la presencia de la pancreatitis crónica<sup>37</sup>.

### 1.3 ELASTOGRAFÍA

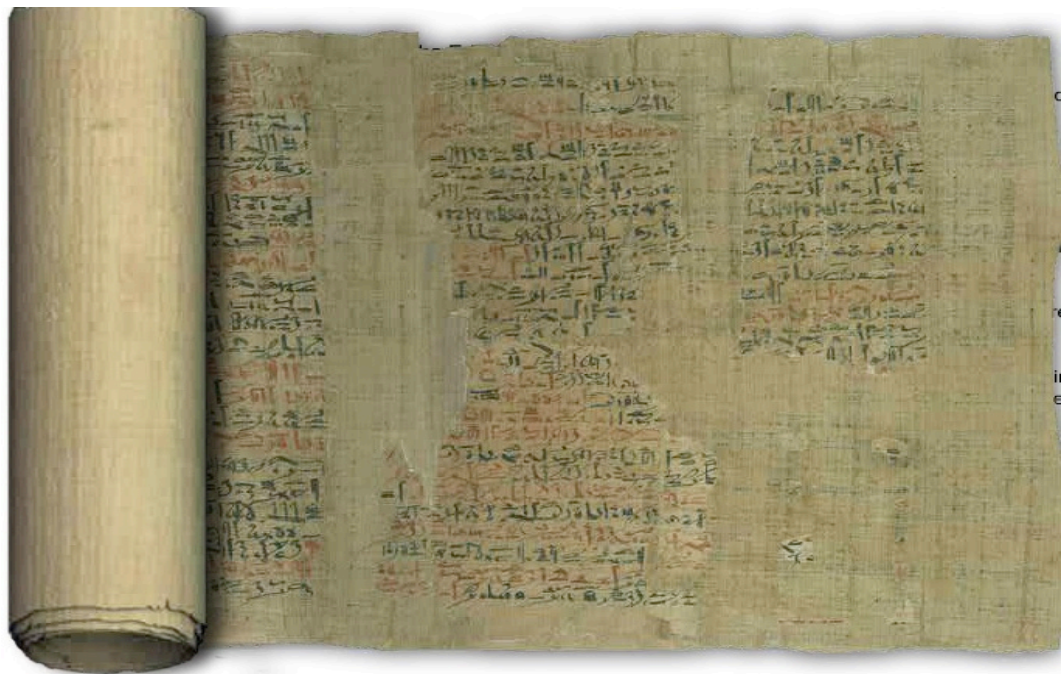
#### **Breve historia de la palpación en el diagnóstico médico**

Dependiendo de los síntomas, cuando un paciente busca atención médica, el médico, después de realizar una anamnesis, muy frecuentemente plantea un diagnóstico completando su discernimiento con la exploración física. De forma clásica, existen cuatro aspectos elementales en la exploración física: inspección, percusión del tórax, auscultación con el fonendoscopio y palpación. En el proceso de la palpación, el médico aplica presión manual sobre la piel del paciente y de esta forma determina la posición, dureza, movilidad y pulsaciones de las estructuras dentro del cuerpo<sup>38</sup>. La propiedad física de dureza o rigidez de la parte explorada, de manera milenaria ha permitido al médico orientar sus diagnósticos.

En la medicina egipcia ancestral, la palpación fue considerada de importancia fundamental, como lo describen las traducciones de los papiros de Edwin Smith y de Ebers, fechados en aproximadamente 1550 años antes de Cristo (AC) y encontrados en Luxor en 1872 (**Foto 1 y 2**). De la misma forma, la palpación siempre ha sido elemental en la medicina China tradicional. Tocar el cuerpo para detectar el pulso en la arteria radial, caracterizar las pulsaciones y diagnosticar diferentes entidades nosológicas es un arte altamente refinado que se data en fechas de 500 años AC, en tiempos del médico Bian Que<sup>38-40</sup>.



**Foto 1: Papiro de Ebers<sup>39</sup>.** Un Tesoro Médico Ancestral. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Disponible en:  
URL:<http://archive.nlm.nih.gov/proj/tp/flash/smith/smith.html>. Consultado, Septiembre 8,2014.



**Foto 2: Papiro de Edwin Smith<sup>40</sup>.** Colección de Papiros y Otracas de la Biblioteca Universitaria de Leipzig. Disponible en:  
URL:<http://www.papyrusportal.de/content/below/start.xml>. Consultado, Septiembre 8, 2014.

En la medicina occidental, es sorprendente que la práctica de la palpación no fue realmente considerada y descrita ampliamente hasta 1930. Citando a Shorter, que reporta la experiencia de Karl Stern, un médico residente en Frankfurt en 1930: “Así fue, alejado de la vista del mundo, un completo campo al palpar lo cuál nunca habíamos percibido antes. Las diferencias en las sensaciones del pulso radial, te podrías entrenar a ti mismo al sentir docenas de diferentes ondas con sus picos característicos, romos y cortantes, lentos, inclinados y sus correspondientes valles. También existen muchas formas de los bordes del hígado que desciende hacia tus dedos”<sup>38</sup>.

Actualmente, el médico obtiene mucha información de la palpación manual en la práctica clínica diaria. Principalmente, lo que se detecta es la elasticidad del tejido, las diferencias de elasticidad de diferentes tejidos, sentir como se desplazan los tejidos (comprimen) como resultado de la presión ejercida (presión), si el origen de la presión es interna (por ejemplo el pulso de la sangre viajando a través de una arteria) o externa (por ejemplo la mano del examinador)<sup>41-43</sup>.

La palpación manual, a pesar de formar parte de la evaluación elemental de la exploración física, tiene sus limitaciones. Es capaz de detectar las pulsaciones de arterias superficiales como la arteria radial y carótida. Dentro del abdomen, sin embargo, la palpación puede detectar generalmente estructuras o masas grandes y cuya elasticidad difiere de los órganos adyacentes, lo cuál es muchas veces imposible cuando son pequeñas y profundas. Además, la interpretación de la palpación es completamente subjetiva, no provee ningún dato cuantitativo<sup>38,41</sup>.

Las técnicas de autoexploración de mamas, o exploración mediante tacto rectal de la próstata se justifica porque los tumores malignos son en general, más duros que los tejidos contiguos, y a pesar que las tasas de falsos positivos y falsos negativos son altas, los beneficios de un diagnóstico temprano y tratamiento a tiempo puede sobrepasar los costos, tanto económicos y sociales de falsos positivos<sup>38</sup>.

Por tanto, es bien conocido que los cambios en la rigidez de los tejidos están relacionados con el desarrollo de varias enfermedades tales como las neoplasias



malignas, fibrosis asociada a la cirrosis hepática, ateromatosis y calcificaciones asociadas con aterosclerosis sistémica. De la misma forma, mientras que una variedad de técnicas tales como la TAC, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Tomografía por Emisión de Positrones (Positron Emission Tomography: PET) están disponibles para la práctica clínica diaria para diagnóstico por imágenes de la morfología y función de diferentes órganos, la técnica para detectar objetivamente la rigidez de los tejidos en la práctica clínica ha hecho su aparición en los últimos 10 años; y probablemente para quedarse<sup>42,43</sup>.

El desarrollo de las diferentes técnicas de elastografía ha permitido que forme parte de nuestra práctica clínica de rutina. Entre los principales ejemplos de la utilidad de la medición de la rigidez de los tejidos tenemos:

1. Uso en la detección temprana y diagnóstico diferencial de enfermedades que pueden iniciarse con pequeños cambios morfológicos difíciles de tener presentación temprana.
2. Mejora en la precisión del diagnóstico de enfermedades con lesiones escleróticas como es el cáncer.
3. Medir la respuesta a tratamientos tales como la ablación por radiofrecuencia y quimioterapia.

En el caso de materiales uniformes como son las costillas, la rigidez puede ser fácil de ser expresada usando el módulo elástico (descrito en los siguientes párrafos), pero en el caso de tejidos biológicos, existe una variedad de factores que determinan la rigidez. A nivel micro, los factores son relacionados a la composición de los componentes grasos y fibrosos. Por ejemplo, se sabe que las placas de aterosclerosis se convierten en más rígidas cuando los componentes grasos se calcifican como progresión de la enfermedad. A nivel macro, se sabe que los tejidos espiculados que envuelven a tejidos tumorales malignos son resistentes a la deformación, por lo que se sienten como tejidos duros a la palpación. De esta forma, la elasticidad tisular difiere dependiendo del nivel al que sea evaluado. De esta manera, la elasticidad de los tejidos biológicos, los cuáles son anisotrópicos y no lineales, diferirán de la dirección y extensión en que sean deformados<sup>38-43</sup>.

### 1.3.1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

#### Elastografía

Es la representación mediante imágenes de una de las propiedades mecánicas de los objetos (elasticidad) al ser expuestos a una fuerza que tiende a deformarlos<sup>38,41</sup>.

#### Principios físicos de elastografía

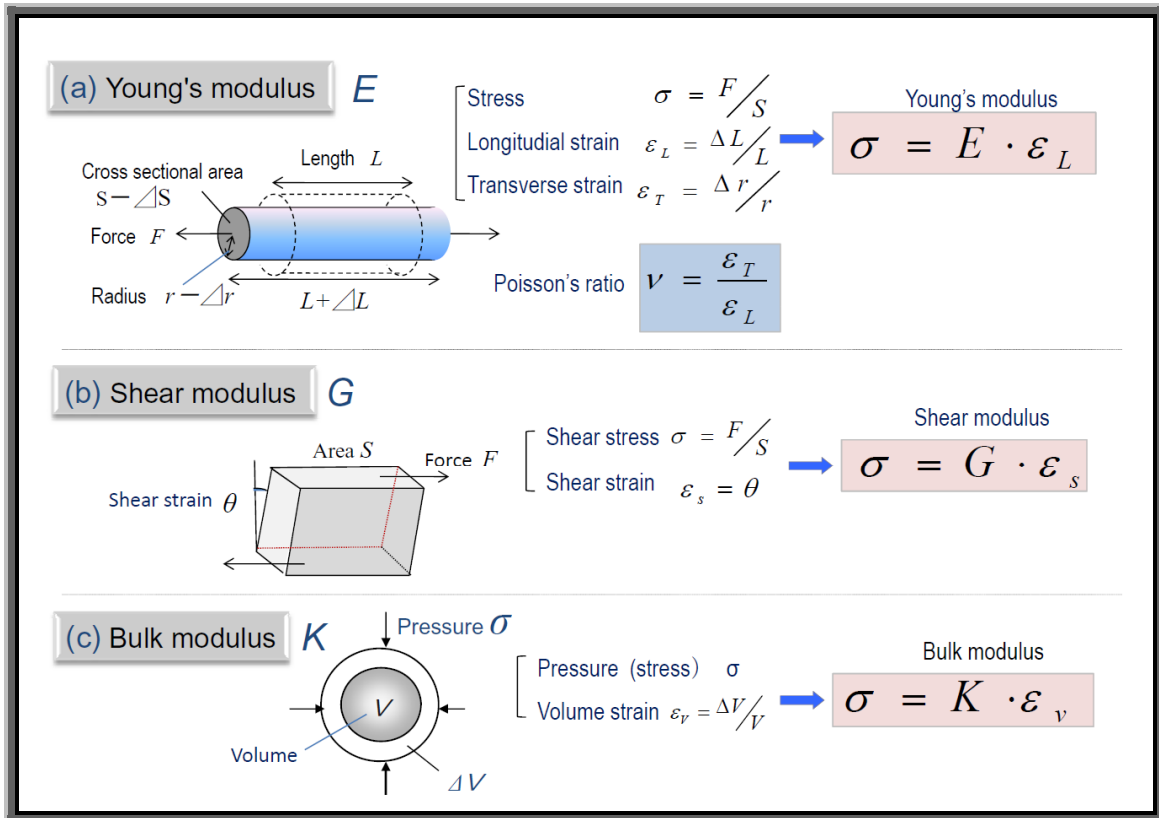
La elasticidad de un material es la tendencia a recuperar su tamaño y forma original después de ser sometido a una fuerza deformante o estrés<sup>38,41</sup>.

Los líquidos resisten un cambio en volumen pero no en su forma: ellos poseen sólo elasticidad de volumen. Los sólidos resisten cambios en forma y volumen: ellos poseen rigidez o elasticidad de distorsión (elasticity shear); así como elasticidad de volumen. Los cambios en tamaño o forma son conocidos como la deformación (strain), la cuál se expresa como una relación (ratio); por ejemplo el cambio de longitud por unidad de longitud.

La deformación es producida por un sistema de fuerzas, la acción de la fuerza por unidad de área es conocida como el estrés.

Para un sólido isotrópico homogéneo, el ratio de stress/strain (estrés/deformación) es una constante llamado módulo de elasticidad. Tres módulos de elasticidad (con unidades de  $\text{N m}^{-2}$ , o Pa) son comúnmente usados para definir la elasticidad (**Figura 1**).

1. Módulo de Young (elasticidad longitudinal),  $E = (\text{stress})/(\text{strain})$
2. Módulo de torsión o distorsión (Shear), rigidez, G
3. Módulo de volumen o Bulk (elasticidad de volumen), K



**Figura 1.** Módulo de Young, de distorsión y de volumen. Tomado de: Shiina T. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: basics and terminology. J Med Ultrasonics. 2013;40:309-323<sup>41</sup>.

Cuando un material es estresado (sometido a una fuerza), su amplitud puede ser contraída y su longitud extendida. Esto es definido por una constante llamado ratio de Poisson:

$\sigma = \text{contracción lateral por unidad de amplitud} / \text{extensión longitudinal por unidad de longitud}$

Tres ecuaciones de elasticidad lineal define la relación entre estas cuatro constantes:

1.  $G = E / (2(1 + \sigma))$  (fórmula 1)
2.  $\sigma = E/2G - 1$  (fórmula 2)
3.  $K = E / (3(1 - 2\sigma))$  (fórmula 3)

Los sólidos pueden soportar ondas mecánicas de 4 maneras, dependiendo de la forma en la cuál las partículas en el sólido se mueven durante la propagación de la onda. En ondas longitudinales (o de compresión), las partículas se mueven en la dirección de la



propagación, mientras que en ondas transversales (de distorsión), se mueven en la dirección perpendicular a la dirección de la propagación. Las otras formas de ondas principales son ondas de superficies y de plano, pero su efecto difícilmente son relevantes en la propagación en tejidos biológicos por lo que no se le consideran<sup>38</sup>.

Las velocidades a las cuáles las ondas mecánicas se propagan en un sólido son dadas por las siguientes ecuaciones:

$$c_1 = (K / \rho)^{1/2} \text{ (fórmula 4) y } c_s = (G / \rho)^{1/2} \text{ (fórmula 5) ;}$$

dónde  $c_1$  es la velocidad de onda,  $c_s$  es la velocidad de la onda de distorsión y  $\rho$  es la densidad de la masa tisular.

La  $E$  ó  $G$  quedaría en función de la densidad y velocidad de onda de distorsión de la siguiente manera:

$$E = 3G = 3 \rho c_s^2$$

Aquí, se asume que el ratio de Poisson de los tejidos blandos es cerca de 0.5 como un medio incompresible, lo cuál en la mayoría de los casos puede ser correcto. Entonces el módulo de Young será igual a 3 veces el módulo de deformación (shear modulus)<sup>38</sup>.

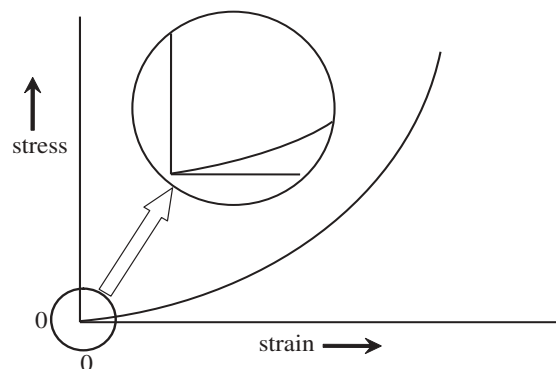
Para sólidos isotrópicos homogéneos sujetos a incrementos de tensión, se aplica la ley de Hooke (ejemplo: la deformación es directamente proporcional al estrés); hasta que el límite elástico sea alcanzado que es cuando la fractura del objeto ocurre.

Algunos materiales exhiben tanto propiedades elásticas como viscosas cuando se someten a estrés y la relación entre el estrés y la deformación es tiempo dependiente. Un material viscoelástico puede ser modelado de manera simple como su componente elástico apareado con su componente viscoso el cuál actúa como un amortiguador que retarda la respuesta de deformación-estrés sin afectar su valor asintótico. Además, existen materiales con propiedades poroelásticas. Un material poroso es uno en el que la matrix está compuesta por una red interconectada de poros llenos de fluidos. Cuando consideramos la relación estrés-deformación en un material poroelástico, la matriz es modelada tanto por las propiedades elásticas y el fluido es espacialmente redistribuido

temporalmente en el material en el orden de acomodación de acuerdo a su deformación<sup>38</sup>.

Las propiedades mecánicas de los tejidos no se pueden describir de manera precisa en términos de simple aglomeración de células, más que eso, los tejidos tienen organizaciones microscópicas y macroscópicas que necesitan ser consideradas en términos de múltiples escalas.

La **figura 2** muestra la relación típica entre estrés y deformación. Cuando el estrés se incrementa desde cero, la deformación rápidamente se incrementa cuando el líquido es eliminado después que el ratio del estrés/deformación (Modelo de Young) pueda ser considerado lineal a pequeños cambios (por ejemplo para pequeñas deformaciones en pequeños porcentajes), pero el modelo elástico se convierte progresivamente en mayor con incrementos de la deformación. Consecuentemente, las condiciones bajo las cuáles cualquier valor es medido deben ser especificadas. Una complicación frecuente es que los tejidos pueden ser viscoelásticos, poroelástico, anisotrópico o contráctil, o alguna combinación de estos, además de ser normal o modificado por la edad. Otros factores que pueden ser relevantes son la edad del tejido, su temperatura y si está medido *in vivo*, *in vitro* o fijado.



**Figura 2.** Relación estrés-deformación idealizada para tejidos blandos. La parte señalada, muestra que cuando el tejido es sometido a una fuerza, la deformación inicialmente se incrementa rápidamente (correspondiente a la eliminación del fluido), después de la cuál la relación es efectivamente lineal sobre pequeños incrementos de fuerzas. Con mayores fuerzas los tejidos empiezan a declinar su deformación (cuando se aproximan al límite de su elasticidad). Las implicaciones prácticas de todo esto son que para obtener valores útiles y reproducibles del modelo de Young, los tejidos necesitan ser preparados y las mediciones ser realizadas con pequeños incrementos de fuerza (para mantener en una región lineal). Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. J R Soc Interface. 2011;8:1524<sup>38</sup>.

### 1.3.2 TÉCNICAS DE ELASTOGRAFÍA

El estudio del comportamiento vibratorio de los tejidos corporales tiene una larga historia. Para empezar, la teoría para caracterizar la propagación de distorsión, ondas longitudinal y de superficie en tejidos blandos fue tratada como un medio comprensible viscoso hace aproximadamente 60 años. No fue hasta 30 años después, sin embargo, que la tecnología por imagen (esencialmente por ultrasonidos); alcanzó un estado de refinamiento capaz para que sus resultados sean utilizados para proveer información de potencial valor clínico<sup>38</sup>.

La elastografía como la conocemos hoy en día, se refinó con investigaciones realizadas a inicios de 1990, utilizando dos principales métodos. Denominado inicialmente método (cuasi) estático y método dinámico, de acuerdo al método de excitación externo que se aplicaba; pero al día de hoy se les denomina imagen de deformación (strain imaging) e imagen de onda de distorsión (shear wave imaging); de acuerdo a la medición física cuantificada<sup>38</sup>.

#### **Clasificación de métodos de elastografía**

- La elastografía se puede clasificar en función de la medición física valorada o en función del método de excitación utilizado<sup>41-43</sup>.

De acuerdo a la medición física evaluada tenemos:

- a) Strain o deformación
- b) Velocidad de onda de distorsión o corte (Speed Shear Wave)

De acuerdo a los métodos de excitación pueden ser divididos en:

- a) Compresión manual: usando la fuerza directa con la mano o pulsaciones cardiovasculares
- b) Radiación acústica de la fuerza de impulso (ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse)
- c) Impulso mecánico

De acuerdo a su utilidad clínica práctica se puede clasificar también en:

1. **Elastografía de deformación (Strain):** Se mide la deformación inducida por métodos cuasi-estáticos tales como la compresión manual o pulsaciones cardíacas, así como la distribución de la deformación o su normalización de valores en una Región de Interés (ROI) seleccionada.
2. **Radiación Acústica por Fuerza de Impulso (ARFI):** Una fuerza de radiación de impulso acústica es emitida y usada para deformar el tejido. El desplazamiento resultante del tejido es monitorizado.
3. **Elastografía basada en onda de corte o distorsión (Shear Wave):** Una fuerza de radiación acústica es usada para generar ondas de distorsión dentro del órgano de interés. Existen dos formas de usar la velocidad de onda de corte. Una es el punto de onda de distorsión o de corte (Point Shear Wave) la cuál es realizada en una pequeña región de interés comparada al campo de vista de la imagen. El otro es la visualización de la distribución de la velocidad de distorsión o corte.
4. **Elastografía de transición:** Utiliza impulsos mecánicos o de vibración para generar ondas de distorsión. En la actualidad, la tecnología comercializada es especializada para medir la rigidez hepática y no para generar imágenes.

Tabla 5: Tipos de elastografía

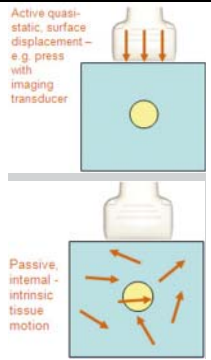
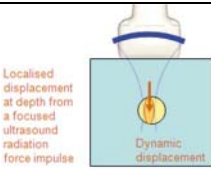
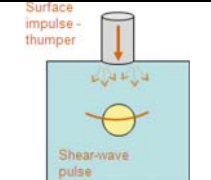
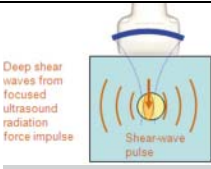
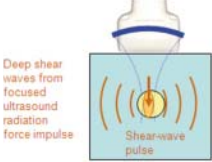
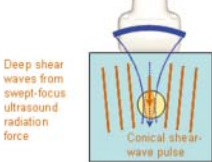
Método	Tipo de fuerza	Fuerza aplicada	Propiedad ejercida	Cualitativo/ cuantitativo	Imagen /medición	Empresa	Ilustración <sup>c</sup>
Desplazamiento o deformación de imagen	Cuasi estática	Mecánicamente inducido ó desplazamiento externo activo de la superficie tisular <sup>a</sup> ó inducido de manera pasiva fisiológicamente <sup>b</sup>	Deformación o ratio de deformación	Cualitativo	Área completa	Esaote GE Hitachi Aloka Philips Samsung Medison Siemens Toshiba Ultrasound Zonare	 <p>Active quasi-static, surface displacement – e.g. press with imaging transducer</p> <p>Passive, internal-intrinsic tissue motion</p>
		Inducido por ultrasonidos ó foco de impulso de fuerza de radiación en profundidad	desplazamiento	Cualitativo	Imagen simple dentro de un recuadro	Siemens	 <p>Localised displacement at depth from a focused ultrasound radiation force impulse</p> <p>Dynamic displacement</p>
Medición de velocidad de onda de corte	Dinámica	Mecánicamente inducido	Velocidad de onda de corte	Cuantitativo	Medición simple	Echosens	 <p>Surface impulse-thumper</p> <p>Shear-wave pulse</p>
		Inducido por ultrasonidos ó foco de impulso de fuerza de radiación en profundidad	Velocidad de onda de corte	Cuantitativo	Medición simple en una región de interés (ROI)	Siemens Philips	 <p>Deep shear waves from focused ultrasound radiation force impulse</p> <p>Shear-wave pulse</p>

Imagen de velocidad de onda de corte	Elastografía de onda de corte (SWE shear-wave elastography)	Inducido por ultrasonidos ó Impulso de fuerza de radiación en varios focos a profundidad	Velocidad de onda de corte	Cuantitativo	Imagen simple dentro de una caja de color	Siemens	 <p>Deep shear waves from focused ultrasound radiation force impulse Shear-wave pulse</p>
		Inducido por ultrasonidos ó foco de fuerza de radiación a mayor profundidad más rápido que ondas de corte para crear un cono	Velocidad de onda de corte	Cuantitativo	Imagen dentro de una caja de color, varias mediciones por segundo	SuperSonic Imagine	 <p>Deep shear waves from swept-focus ultrasound radiation force Conical shear-wave pulse</p>

<sup>a</sup> Palpación, expansión con balón, etc en la superficie corporal o intracavitario

<sup>b</sup> Pulsaciones cardiovasculares o respiratorias o de contracción muscular

<sup>c</sup> Figuras tomada de Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF et al. EFSUMB Guideline and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall in Med.* 2013;34:173<sup>42</sup>.

## **1.4 ELASTOGRAFÍA Y ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS**

La elastografía pancreática puede ser realizada por medio de tres diferentes abordajes: percutánea, endoscópica y por resonancia magnética.

1. Abordaje percutáneo: destaca su manera practica de realizarla, incluso a la cabecera del paciente y relativo bajo coste. Tiene su limitación en su capacidad de evaluar tejido ubicados en profundidad como en los pacientes obesos. Aún existe limitaciones en el número de publicaciones de registros clínicos.
2. Abordaje endoscópico: es la más estudiada, predomina en su uso la técnica de elastografía por deformación (semicuantitativa), su dependencia relativa al operador del procedimiento; continua siendo la que mayor descripción clínica publicada al día de hoy.
3. Abordaje por resonancia magnética: es una alternativa pero con precisión diagnóstica similar a los otros abordaje, aún tiene limitaciones en su experiencia clínica<sup>44</sup>.

Desde que la técnica de elección para la valoración de la patología pancreática es la ultrasonografía endoscópica (USE); la utilidad de la elastografía para el diagnóstico de las enfermedades del páncreas se ha plasmado inicialmente en estudios que utilizan la ecoendoscopia como la herramienta guía principal<sup>45</sup>.

### **Técnica**

**Elastografía endoscópica:** actualmente es la técnica más empleada. Para obtener una imagen elastográfica, el endoscopio debe ser posicionado y maniobrado de acuerdo a los órganos a evaluar. El área a ser evaluada es definida por un ROI (Región de Interés; ventana color). Al maniobrar la sonda, la presión necesaria es regulada. La idoneidad de la señal elastográfica es señalada por una escala numérica dentro de la imagen. Las imágenes elastográficas y en modo B son representadas simultáneamente, y en ésta técnica endoscópica, se necesita muy poca compresión manual, ya que la diferencia de presiones de las pulsaciones de los vasos adyacentes es suficiente. El ROI es lo suficientemente grande para contener el área bajo estudio y tejido pancreático adyacente para comparación. De esta manera, comparando dos áreas diferentes de tejido dentro del ROI (e.j. una masa pancreática y parénquima pancreático adyacente) facilita el cálculo de un ratio de deformación (strain ratio)<sup>45</sup>.

**Elastografía percutánea:** se puede emplear la técnica de radiación acústica por fuerza de impulso, que envía impulsos acústicos de corta duración (<1ms) que generan ondas mecánicas que producen desplazamientos localizados dentro de un ROI identificado previamente, en un área en especial<sup>42,43</sup>.

### **Interpretación de la imagen**

El páncreas es normalmente homogéneo e iso/hiperecogénico comparado con el hígado. En elastografía aparece como blando representado como una área homogénea verde. En personas de edad avanzada, la ecogenicidad se incrementa significativamente como resultado del depósito de tejido graso y conectivo, obteniendo imágenes elastográficas heterogéneas.

El elastograma se presenta con un espectro de imágenes cromáticas (gris/color) en escala de gris o de rojo-verde-azul; dónde las áreas más rígidas son negras ó azul-oscuro; los tejidos blandos son blancos ó rojo; y las áreas de rigidez intermedia son representadas por amarillo/verde.

Una limitación de esta técnica es que el espectro completo de azul a rojo se presenta en todo el área evaluada, describiendo una elasticidad relativa; sin existir una absoluta escala de rigidez tisular<sup>45</sup>.

Estudios que demuestran que la USE-elastografía es una técnica con alta precisión para el diagnóstico diferencial de tumores sólidos pancreáticos. El primer estudio publicado para valoración de masas inflamatorias fue publicado por Giovannini y cols,<sup>46</sup> en el que los autores obtuvieron mediante el análisis elastográfico una sensibilidad diagnóstica del 100% y una especificidad del 67% para la detección maligna. Pero lo importante es que propusieron la primera clasificación para diferenciar los tumores pancreáticos. Otro estudio, multicéntrico basado en esta clasificación<sup>46</sup>, la elastografía mostró una sensibilidad diagnóstica del 92,3%, una especificidad del 80% y una eficacia global del 89,2%, para la detección de malignidad. Iglesias-García y cols. en 2009<sup>47</sup>, definió cuatro patrones elastográficos basados en el color predominante y en la homogeneidad o heterogeneidad de la distribución del color reportando una precisión diagnóstica de 94% para el diagnóstico de malignidad pancreática. El mismo autor en 2010<sup>48</sup>, ratificó estos hallazgos, apoyados en patrones verdes homogéneos en todas las



áreas (cabeza, cuerpo y cola de páncreas) de los catalogados como páncreas normal, y con un patrón verde heterogéneo predominante en la mayoría de los pacientes con pancreatitis crónica. Estos datos publicados están basados en elastografía ecoendoscópica cualitativa (strain elastography) y no pueden diferenciar entre los diferentes grupos de pancreatitis crónica de la clasificación de Rosemont.

Desde entonces, varios grupos de trabajo describen a la elastografía por USE capaz de diferenciar cáncer pancreático, tumores neuroendocrinos y masas inflamatorias con una sensibilidad de 100% y especificidad de 88%-96%<sup>50-52</sup>. En 2012, Yashima y cols<sup>53</sup>, utilizando la tecnología ARFI mediante el uso de un ecógrafo ACUSSON 2000, presentó un estudio en 52 voluntarios sanos y 46 con pancreatitis crónica describiendo los valores de corte para diferenciar sanos de enfermos, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo de 75,72, 69 y 68%, respectivamente. En 2013<sup>54</sup>, Iglesias-García y cols. presentaron un grupo de pacientes en que se utilizó la USE-elastografía cuantitativa en pacientes con la pancreatitis crónica. Utilizaron el llamado strain/ratio, que consiste en cuantificar la comparación de dos áreas, la pancreática a estudio con una de referencia de tejido blando periférico. Se obtuvo una precisión diagnóstica de 91.1%. Encontraron también una correlación directa entre el strain ratio y los diferentes estadios de pancreatitis crónica según la clasificación de Rosemont. Esta tipo de técnica elastográfica tiene algunas limitaciones intrínsecas, las que incluyen la dificultad de controlar la compresión tisular por el transductor del ecoendoscopio, los artefactos de movimiento secundario a la respiración o pulsaciones cardíacas; así como de estructuras cercanas. La mayoría de estas limitaciones pueden ser minimizadas por manos expertas; la misma crítica de la variabilidad interobservador en la realización de la ecoendoscopia diagnóstica convencional.

En la actualidad, la elastografía se muestra como una herramienta útil en el diagnóstico de pancreatitis crónica, pudiendo incluso clasificar a los pacientes en función de la severidad de la misma. Estudios con menor capacidad invasiva pueden determinar una aproximación diagnóstica más fiable al diagnóstico de esta entidad.

## **2. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **2.1. DISEÑO DE INVESTIGACION**

**Título del estudio:** Utilidad de la elastografía basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico no invasivo de pancreatitis crónica.

### **2.1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La elastografía percutánea basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso es útil para el diagnóstico de la pancreatitis crónica?

### **2.1.2 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la utilidad de la elastografía percutánea basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico de pancreatitis crónica.

### **2.1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la sensibilidad de la elastografía percutánea basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico de pancreatitis crónica.
2. Determinar la especificidad de la elastografía percutánea basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico de pancreatitis crónica.
3. Determinar el valor predictivo positivo de la elastografía percutánea basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico de pancreatitis crónica.
4. Determinar el valor predictivo negativo de la elastografía percutánea basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico de pancreatitis crónica.
5. Determinar la precisión diagnóstica de la elastografía percutánea basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico de pancreatitis crónica.

### **2.1.4 JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

La pancreatitis crónica es una patología infradiagnosticada. Los métodos con mayor sensibilidad y especificidad detectan la pancreatitis crónica pero no dejan de ser relativamente invasivos como la ecoendoscopia o que requieren técnicas mas refinadas como la RMN con secretina. La utilidad de una técnica no invasiva incorporada en los métodos diagnósticos de rutina como la elastografía percutánea utilizando la técnica de radiación de la fuerza de impulso para el diagnóstico rápido y con bajo costo económico para el sistema sanitario, proporcionaría un cambio en el enfoque diagnóstico de la pancreatitis crónica.

### **2.1.5 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio descriptivo, observacional, transversal, abierto.

### **2.1.6 VENTAJAS DEL DISEÑO**

- Al ser una patología infrecuente (incidencia descrita aproximada de 3 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/año en la Región de Murcia<sup>8</sup>) permite evaluar el mayor número posible de pacientes por área estudiada
- Estudio no experimental

### **2.1.7 DESVENTAJAS DEL DISEÑO**

- No cuenta con correlación histopatológica
- Se ha realizado la evaluación elastográfica de manera posterior a la evaluación ecoendoscópica.

### **2.1.8 METODOLOGÍA**

Estudio observacional para determinar la utilidad del análisis cuantitativo de la rigidez pancreática utilizando la elastografía percutánea basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico de pancreatitis crónica.

La USE se realizó en su mayor parte bajo sedación profunda asistida por un especialista en anestesia y se utilizó una consola Aloka modelo Alpha7 y un ecoendoscopio radial Olympus GF-UE160-AL5 (aunque en el primer año se utilizó un equipo radial Olympus GF-UM 160 y una miniconsola EU-M160 EXERA). Dichos equipos no tienen elastografía y para este estudio no se planteó el uso de contrastes.

#### **Técnica elastográfica:**

Se utilizó un equipo ACUSON S2000™ equipado con el software Virtual Touch™ Quantification. (Siemens Medical Solutions USA, Inc).

El software Virtual Touch utiliza la tecnología de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) para obtener visualizaciones cualitativas o medidas cuantitativas de rigidez de tejidos:

- Captura de imágenes de tejidos Virtual Touch
- Cuantificación de tejidos Virtual Touch (ARFI-VTQ)
- Virtual Touch Tissue IQ

La tecnología de la radiación acústica de fuerza de impulso (ARFI) usa una secuencia controlada por tiempo de “impulsos de empuje” del transductor, en lugar de compresiones manuales o ciclos de palpación, para inducir un pequeño desplazamiento del tejido. La imagen describe cualitativamente la rigidez relativa de tejido dentro de una región de interés seleccionada comparada con el tejido circundante. El sistema también puede proporcionar una medida cuantitativa de velocidad cortante o velocidad de onda de corte ( $V_c$ ) en una ubicación anatómica específica.

Todos los pacientes presentaron ayuno de por lo menos 6 horas. Fueron examinados en decúbito supino, se utilizó un transductor convexo 6C1 HD 1.5-6 Mhz para obtener imágenes del páncreas en modo B antes de las medidas elastográficas. Se pidió al paciente que se relajara y mantuviera la respiración en expiración para cada medición. Se realizaron 10 mediciones de ARFI-VTQ como mínimo en cabeza, cuerpo y páncreas.

Se realizaron 10 mediciones en cabeza, cuerpo y cola pancreática; y se compararon los resultados de las personas con diagnóstico de pancreatitis crónica y con un estudio ecoendoscópico normal.

## **2.2 LA MUESTRA**

### **2.2.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA**

#### **2.2.1.1 Población blanco**

Pacientes con sospecha de patología pancreática.

#### **2.2.1.2 Población accesible**

Pacientes mayores de 18 años a los que por sospecha de pancreatitis crónica se le ha realizado un estudio ecoendoscópico digestivo alto y han sido atendidos en los últimos 36 meses en la Sección de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Rafael Méndez del Área III del Servicio Murciano de Salud de la Región de Murcia-España.

### **2.2.2 SELECCION DE LA MUESTRA**

#### **2.2.2.1 Criterios de inclusión**

1. Personas que por sospecha de pancreatitis crónica se le haya realizado un estudio ecoendoscópico alto. Aquellos pacientes con diagnóstico no concluyente ecoendoscópico puede complementarse con resonancia magnética pancreática estimulada con secretina y contrastada con gadolinio (s-CPRM) ó que tengan un estudio mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).
2. Edad mayor de 18 años
3. Formulario de consentimiento firmado antes de participar en el estudio (**Anexo II**).

### **2.2.2.2 Criterios de exclusión**

1. Persona que no cumpla con los criterios de inclusión.
2. Presencia de alguna enfermedad severa que limite la expectativa de vida del paciente así como la capacidad de entender o realizarse algún procedimiento médico invasivo o no invasivo.
3. Persona que presente una lesión ocupante de espacio pancreática.
4. Persona que presente algún dispositivo de drenaje biliopancreático.
5. Persona que haya sido sometida a un procedimiento quirúrgico pancreático.
6. Negación del paciente al ingreso del estudio.

### **2.2.3 FASES DEL ESTUDIO**

#### **2.2.3.1 Reclutamiento y evaluación del paciente elegible**

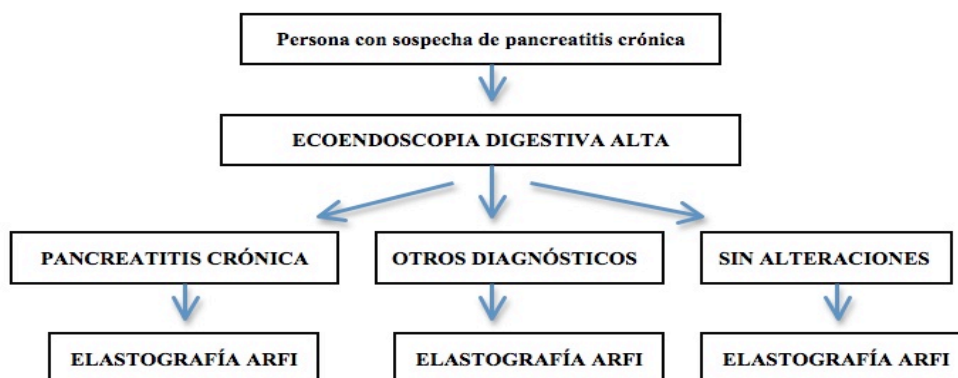
Todos los pacientes que han sido evaluados por sospecha de pancreatitis crónica mediante estudio ecoendoscópico alto en la sección de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Rafael Méndez del Área III de la Región de Murcia en los últimos 36 meses o complementado con técnica de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y/o resonancia magnética pancreática estimulada con secretina y con contraste de gadolinio (s-CPRM).

#### **2.2.3.2 Duración del estudio**

36 meses

### **2.2.4 RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se utilizó una ficha por paciente, en la que se consignaron los resultados de las diversas características clínicas, síntomas, etiología, ecoendoscópicos (criterios estándar y criterios de Rosemont), CPRE y s-CPRM, y resultados elastográficos (velocidad de onda de corte) la cual figura en el **Anexo I**.



## 2.3 DEFINICION OPERACIONAL

### 2.3.1 DEFINICIÓN Y MEDICIÓN DE VARIABLES

**2.3.1.1 VARIABLES DEPENDIENTES:** Presencia de Pancreatitis crónica de acuerdo a:

- **Criterios estándar**<sup>29</sup>
- **Criterios de Rosemont**<sup>30</sup> (Tablas 3 y 4)
- **Hallazgos s-CPRM:** si por lo menos uno de los siguientes hallazgos estaba presente
  - a) Criterios de Cambrigde<sup>16</sup> (Tabla 6)
  - b) Pico de captación de contraste pancreático en la fase venosa o portal
  - c) Radio de captación de contraste pancreático con gadolinio (con contraste/sin contraste) menor de 1.7.

<b>Tabla 6: Criterios de Cambridge de pancreatitis crónica</b>	
<b>Estadio</b>	<b>Cambios típicos en CPRM</b>
<b>Cambridge 1 (normal)</b>	Apariencia normal de las ramas laterales (RL) y ducto pancreático principal (DPP)
<b>Cambridge 2 (equívoco)</b>	Dilatación/obstrucción de por lo menos 3 RL, DPP normal
<b>Cambridge 3 (leve)</b>	Dilatación/obstrucción de RL (más de 3), DPP normal
<b>Cambridge 4 (moderado)</b>	Estenosis y dilatación de DPP
<b>Cambridge 5 (severo)</b>	Obstrucción, quiste y estenosis de DPP, cálculos



### 2.3.1.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

#### 1. DEMOGRÁFICAS

- Fecha de nacimiento: Identificado por su documento de identificación (DNI)
- Edad del participante: Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento. Medida en años.
- Sexo: Masculino/Femenino (M/F)
- Raza: Blanca/Negra/Mestiza

#### 2. CLINICA

- Peso (kg)
- Talla (m)
- Presión arterial media (PAM): Circulación sanguínea efectiva. Se obtiene mediante la siguiente fórmula: **PAD + 1/3(PAS-PAD)**  
**PAS:** Presión arteria sistólica; **PAD:** Presión arterial diastólica
- Frecuencia cardíaca (latidos/minuto): Número de pulsaciones por minuto
- Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto): Número de respiraciones por minuto
- Antecedentes
  1. Tiempo de diagnóstico PC: (meses)
  2. Cirugías (No/Si; Fecha de cirugía)
  3. Transfusiones (No/Si; Fecha de transfusiones)
  4. Usuario de drogas vía parenteral (No/Si)
  5. Tatuajes (No/Si; Fecha de tatuaje)
  6. Promiscuidad (No/Si; Pasada/Actual)
  7. Alcoholismo (No/Si; Cantidad g/día)
  8. Tábaco (No/Si; Cantidad)
  9. Tóxicos (No/Si; cuáles)
  10. Comorbilidades:  
Diabetes mellitus (Si/NO, duración de enfermedad)

Hiperlipidemia (Si/No, duración de enfermedad)

Hipercalcemia (Si/No, duración de enfermedad)

Hiperparatiroidismo (Si/No, duración de enfermedad)

Insuficiencia renal crónica (Si/No, duración de enfermedad)

Autoinmunidad (Si/No, duración de enfermedad)

Antecedente de pancreatitis (número de episodios, complicaciones, cirugías asociadas)

Patología biliar: colelitiasis, disfunción esfínter Oddi, otras

11. Fármacos (cuáles, dosis)

### **3. CARACTERÍSTICAS BASALES**

- Peso (kg)
- Hemoglobina (g/dl)
- Hematocrito (%)
- Volumen corpuscular medio (fl)
- Leucocitos ( $10^3$ /ul)
- Neutrófilos ( $10^3$ /ul)
- Plaquetas ( $\times 10^3$ )
- Actividad del tiempo de protrombina (%)
- INR (International Normalized Ratio – Índice Normalizado Internacional)
- Glucosa (mg/dl)
- Urea (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl)
- Alanina aminotransferasa (ALT): en U/L
- Aspartato aminotransferasa (ALT): en U/L
- Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)
- Fosfatasa Alcalina (FA)
- Bilirrubina directa(mg/dl)
- Bilirrubina indirecta (mg/dl)

- Colesterol (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- Proteínas totales (g/dl)
- Albúmina (g/dl)
- Velocidad de onda de corte  $V_c$  (m/s)

## **2.4 TAMAÑO MUESTRAL Y FACTIBILIDAD DE LA MUESTRA**

Es un estudio observacional, prospectivo de los pacientes que acudieron a la sección de Digestivo del Hospital General Universitario Rafael Méndez y tengan un estudio morfológico mediante ecoendoscopia digestiva alta por sospecha de pancreatitis crónica en los últimos 36 meses por ecoendoscopia y o técnica equivalente.

## **2.5 ANALISIS ESTADISTICOS**

### **2.5.1 ANALISIS EXPLORATORIO DE LOS DATOS.**

Las variables con distribuciones asimétricas fueron evaluadas con pruebas no paramétricas para su adecuado análisis.

### **2.5.2 ANALISIS DESCRIPTIVO**

#### **Estadística de las características demográficas, clínicas y bioquímicas.**

Las variables continuas se describirán como medias y desviación estándar, las variables discretas como proporciones o tasas, y las variables categóricas en proporciones.

Las variables ordinales serán expresadas con sus respectiva medianas y sus rangos, y como proporciones.

Estas variables se presentan en tablas y/o gráficos.

### **2.5.3 ANALISIS INFERENCIAL**

Para datos que no obtuvieron distribución normal se usaron pruebas no paramétricas.

#### **Estadísticas de la variable resultado primaria.**

La precisión diagnóstica de la elastografía por la técnica ARFI para el diagnóstico de pancreatitis crónica se calculó después de realizar el análisis de la correspondiente curva ROC (Receiver Operating Characteristic: Característica Operativa del Receptor).

Basado en ésta, se seleccionó como punto de corte el más cercano a la parte superior izquierda del gráfico, dónde la sensibilidad y especificidad es igual a 1.

La asociación entre la velocidad de corte (Vc en m/s) y el número total de los criterios parenquimatosos y ductales del estudio pancreático fue analizada por regresión lineal. Se utilizaron estadísticos no paramétricos (Spearman) en casos de no cumplir la normalidad.

Los valores de elasticidad en los diferentes grupos de Rosemont se intentaron comparar por un análisis de varianza (ANOVA) de una sola cola después de la demostración de distribución normal de los datos por el test de Kolmogorov-Smirnov. Después que la heterogeneidad de las varianzas fue evaluada por el estadístico de Levene, el análisis post hoc fue realizado por el test de Games-Howell para evaluar la diferencia entre grupos.

Los análisis estadísticos fueron realizados usando el paquete informático IBM® SPSS® Statistics versión 21.0 para Machintosh® .

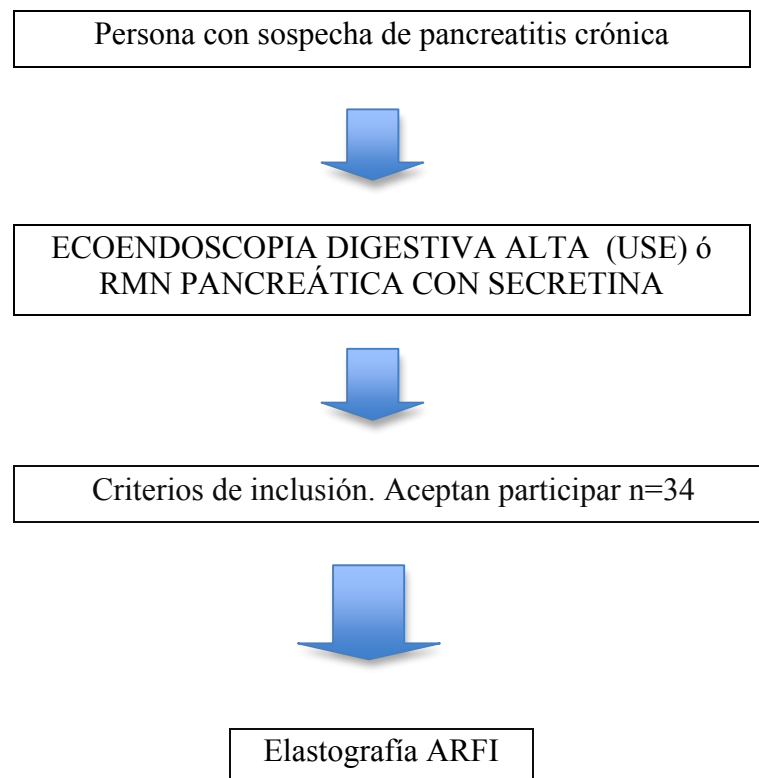
### **3. RESULTADOS**

**Número de pacientes:**

En el período comprendido entre el 1 de octubre de 2012 y el 31 de septiembre de 2015 se valoraron 53 pacientes con sospecha de la PC y a los que se les realizó un estudio mediante USE. Se diagnosticaron 31 pacientes con pancreatitis crónica mediante USE (30 pacientes) ó con resonancia magnética pancreática estimulada con secretina y contrastada con gadolinio (s-CPRM) ó mediante CPRE (1 paciente).

De los 31 pacientes con diagnóstico de PC; se excluyeron 14 (1 se negó a la realización de elastografía por motivos personales, 6 por cuestiones laborales no podía acudir al centro hospitalario; 4 presentaban prótesis biliopancreáticas y 3 habían sido intervenidos quirúrgicamente por complicaciones locales de la PC). De los 22 con diagnóstico de USE alta informada como normal; se excluyeron 6 (1 se excluyó por fallecimiento debido a una hemorragia digestiva alta varicosa, y 4 declinaron participar).

Se evaluaron en total 34 personas; 17 con diagnóstico de PC.



\* Una paciente en el grupo control fue excluida ya que no se pudo alcanzar el páncreas con el ROI de la técnica ARFI debido a estar ubicado a gran profundidad y la obesidad de la paciente.

El tiempo transcurrido entre la realización de la USE y la técnica de elastografía percutánea tuvo una media de 17,6 meses (1-36).

### **Características basales de la población evaluada:**

De los 52 pacientes con sospecha de pancreatitis crónica, se evaluaron 33 pacientes (la media de edad fue de 58,3 +/- 11,8 años, rango 32-84; 15 hombres y 18 mujeres) lo que se muestra en la **Tabla 7**. Todos los pacientes manifestaban una historia de malestar epigástrico o en hemiabdomen superior post prandial y un 60,6 (20 personas) % tenían como síntoma predominante el dolor epigástrico irradiado en cinturón o hacia hipocondrios. Diarrea crónica definida como alteración del ritmo defecatorio mayor de 2 semanas sólo lo manifestaron el 6,06% (2 pacientes); al igual el de referir heces esteatorreicas (6,06%; 2 pacientes).

En el momento de la exploración, no bebían alcohol o tenían un consumo moderado previo menor de 20g/alcohol al día 24 personas (72,7%); el 57,6% no fumaba (19 pacientes); 12 (36,4%) tenían un IPA de 10 paquetes/año y 2 (6,1%) un IPA de 20 paquetes/año.

Episodios previos de pancreatitis aguda lo presentaron 8 pacientes (28,2%) y 7 (21,2%) tenían como comorbilidad presentar diabetes mellitus tipo 2.

Sólo 3 pacientes (7,1%) presentaron una técnica de imagen previa (radiografía simple y/o ecografía abdominal o TAC) con calcificaciones a nivel pancreático.

### **Diagnóstico de la pancreatitis crónica**

Utilizando como patrón oro de diagnóstico de la pancreatitis crónica los hallazgos de USE alta (n=16) ó con resonancia magnética pancreática estimulada con secretina y contrastada con gadolinio (s-CPRM) ó mediante CPRE (n=1); se diagnosticaron 17 pacientes (11 hombres y 6 mujeres de PC). En el grupo con diagnóstico de pancreatitis crónica la media de edad en años fue de 58,76 (DE +/- 13,58) y del grupo control de 57,81 (DE +/- 10,08) sin diferencias significativas (p=0.821).



### Etiología de la pancreatitis crónica

Se logró identificar una causa en 13 (76,5%) de los casos diagnosticados como pancreatitis crónica: 4 (23,5%) asociados al tabaco, 7 (41,2%) asociado al tabaco y alcohol, 2 (11,8%) a hiperlipidemia y pancreatitis recidivante; pero en 4 pacientes (23,5%) no fuimos capaces de determinar la causa.

**Tabla 7. Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio**

	Ausencia de pancreatitis crónica	Pancreatitis crónica	<i>p</i>
<b>n</b>	16	17	
<b>Edad, media (rango) años</b>	57,81 (41-75)	58,76 (32-84)	0.821
<b>Sexo, hombre/mujer</b>	4/12	11/6	0.052*
<b>Etiología</b>			
<b>Tabaco</b>		4	
<b>Alcohol y tabaco</b>		7	
<b>Hiperlipidemia y PAR**</b>		2	
<b>Idiopática</b>		4	

\* Corrección de continuidad por una casilla menor de 4

\*\* Pancreatitis aguda recurrente

### Características ecoendoscópicas

Se estableció como diagnóstico de pancreatitis crónica aquellos pacientes que reunieran 4 criterios ecoendoscópicos ó 3 con un estudio complementario mediante resonancia magnética pancreática estimulada con secretina (sólo una paciente).

El 50% (8) de los pacientes presentaron 4 criterios USE; el 18% (6) presentaron 5 criterios y el 6,3% (2) presentaron 7 criterios.

Utilizando la clasificación de Rosemont se pudieron estratificar en consistente con pancreatitis crónica el 43,8% (7); sugerente de pancreatitis crónica el 37,5% (6) y 3 indeterminado para pancreatitis crónica (9,4%). Estos últimos 3 pacientes presentaron 4 criterios USE estándar para pancreatitis crónica, 3 parenquimatosos menores y 1 criterio ductal menor.

Sólo una paciente no se sometió a estudio mediante USE, obteniéndose el diagnóstico mediante estudio por resonancia magnética pancreática estimulada con secretina y contrastada con gadolinio; siendo clasificada como pancreatitis crónica según los criterios de Cambridge en estadio leve (Cambridge 3).

El grupo de pacientes en que se descartó la pancreatitis crónica mediante USE (16 pacientes); presentaron sólo 1 ó 2 criterios parenquimatosos USE (2 pacientes: 12,6%); el resto (14 pacientes: 87,5%) no presentaron ninguna alteración por USE.

### **Elastografía pancreática por técnica de fuerza de impulso de radiación acústica ARFI.**

Se realizaron 30 mediciones de velocidad de corte (Vc) por sujeto; 10 en cabeza, cuerpo y cola de páncreas respectivamente, obteniéndose la media, mediana, desviación estándar y el rango en cada una de ellas.

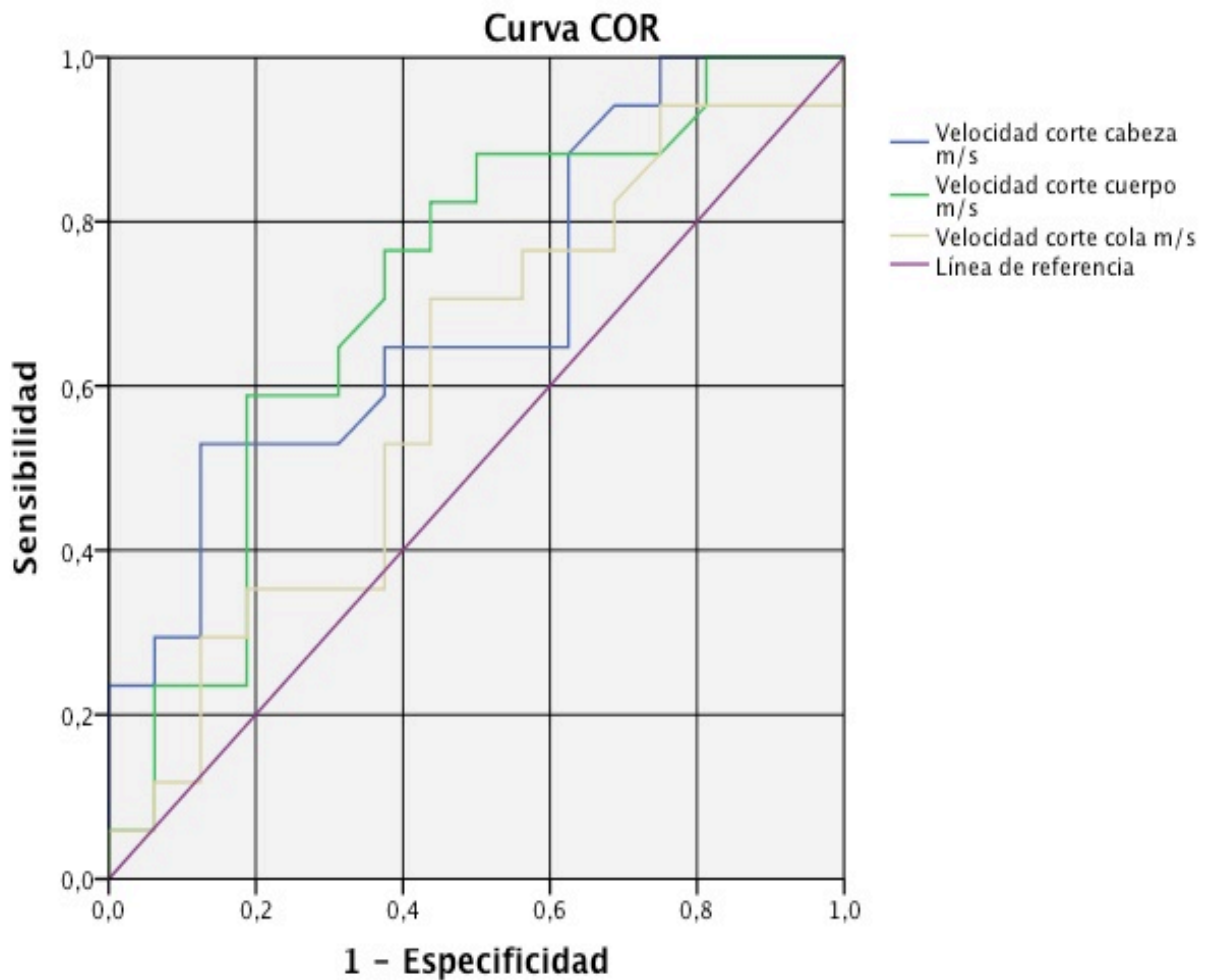
**Tabla 8. Velocidad de corte (media  $\pm$  desviación estándar) en la cabeza, cuerpo y cola del páncreas en pacientes sin y con pancreatitis crónica.**

<b>Velocidad de onda de corte (m/s)</b>	<b>Ausencia de pancreatitis crónica</b>	<b>Pancreatitis crónica</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Vc cabeza pancreática (m/s)</b>	1,24 m/s (+/-0,36)	1,67 m/s (+/-0,66)	0,058
<b>Vc cuerpo pancreático (m/s)</b>	1,27 m/s (+/-0,46)	1,57 m/s (+/-0,54)	0,037
<b>Vc cola pancreática (m/s)</b>	1,24/ m/s (+/-0,34)	1,36 m/s (+/-0,45)	0,326
<b><i>p</i></b>	n.s.	n.s	

Se encontraron diferencias significativas en las medias de Vc medidas en el cuerpo pancreático entre los pacientes con pancreatitis crónica y exploración USE normal ( $p=0.037$ ); más no así; en las mediciones realizadas en cabeza ( $p=0.058$ ) y cola pancreática ( $p=0.326$ ), teniendo en cuenta el estadístico U de Mann-Whitney para muestras con heterogeneidad de varianzas según la prueba de Levene (**Tabla 8**).

Se realizó un análisis de la curva ROC de las velocidades de corte en cabeza, cuerpo y cola de páncreas, obteniendo un área bajo la curva (ABC) de 0,695 (IC 95% 0,514-0,876), 0,713 (IC 95% 0,532-0,895) y de 0,601 (IC 95% 0,404-0,798), respectivamente (**Figura 3**).

La precisión diagnóstica de la Vc para el diagnóstico de la pancreatitis crónica, utilizando como punto de corte Vc de 1,3 m/s se muestra en la **Tabla 9**. Siendo la Vc de 1,3 m/s la que oferta la precisión más óptima.



**Figura 3.** Curva ROC de la velocidad de corte medida en cabeza, cuerpo y cola de páncreas para el diagnóstico de la pancreatitis crónica.

**Tabla 9. Precisión de la velocidad de corte para el diagnóstico de la pancreatitis crónica. Una Vc de 1,3 m/s en cuerpo pancreático ofrece una precisión óptima.**

Velocidad de onda de corte (m/s)	Vc media	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	ABCROC IC 95%
<b>Vc cabeza pancreática (m/s)</b>	1,3 m/s	64,70%	56,25%	61,11%	60,0%	60,61%	0,695 (0.514 – 0.876)
	1,4 m/s	52,94%	68,75%	64,29%	61,11%	60,61%	
	1,5 m/s	52,94%	87,5%	81,81%	63,63%	69,7%	
	1,6 m/s	29,41%	87,5%	71,42%	53,85%	66,67%	
	1,7 m/s	29,41%	93,75%	83,33%	55,56%	60,60%	
<b>Vc cuerpo pancreático (m/s)</b>	1,3 m/s	70,6%	62,5%	66,67%	66,67%	66,67%	0,713 (0.532- 0.895)
	1,4 m/s	58,82%	81,25%	76,92%	65,0%	69,7%	
	1,5 m/s	41,17%	81,25%	70,0%	65,0%	60,62%	
	1,6 m/s	29,41%	81,25%	62,5%	52,0%	54,55%	
	1,7 m/s	17,65%	93,75%	75,0%	51,72%	54,55%	
<b>Vc cola pancreática (m/s)</b>	1,3 m/s	35,29%	68,75%	54,55%	50,0%	51,52%	0,601 (0.404- 0,798)
	1,4 m/s	29,41%	81,25%	37,5%	52,0%	54,55%	
	1,5 m/s	29,41%	87,5%	28,57%	53,85%	57,58%	
	1,6 m/s	11,76%	87,5%	50,0%	48,28%	48,48%	
	1,7 m/s	11,76%	93,75%	66,67%	50,0%	51,52%	

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABCROC: área bajo la curva. IC: Intervalo de confianza

Se evaluó la correlación entre el número de criterios USE totales y la Vc en cabeza, cuerpo y cola; obteniendo un coeficiente de correlación de Spearman  $r_s$  de 0,417; 0,367 y 0,229; respectivamente (**Tabla 10**). (Se excluyó en el análisis a la paciente diagnosticada con pancreatitis crónica mediante RMN estimulada con secretina y contrastada con gadolinio).

**Tabla 10. Coeficiente de correlación entre la Vc de la cabeza, cuerpo y cola de páncreas y el número de criterios USE totales, parenquimatosos y ductales.**

<b>Criterios USE</b>	<b>Vc cabeza Rho de Spearman / <i>p</i></b>	<b>Vc cuerpo Rho de Spearman / <i>p</i></b>	<b>Vc cola Rho de Spearman / <i>p</i></b>
<b>Número de criterios USE*</b>	0,417 / 0,017	0,367 / 0,039	0,229 / 0,208
<b>Número de criterios parenquimatosos</b>	0,421 / 0,016	0,455 / 0,009	0,325 / 0,069
<b>Número de criterios ductales</b>	0,361 / 0,042	0,249 / 0,170	0,075 / 0,685

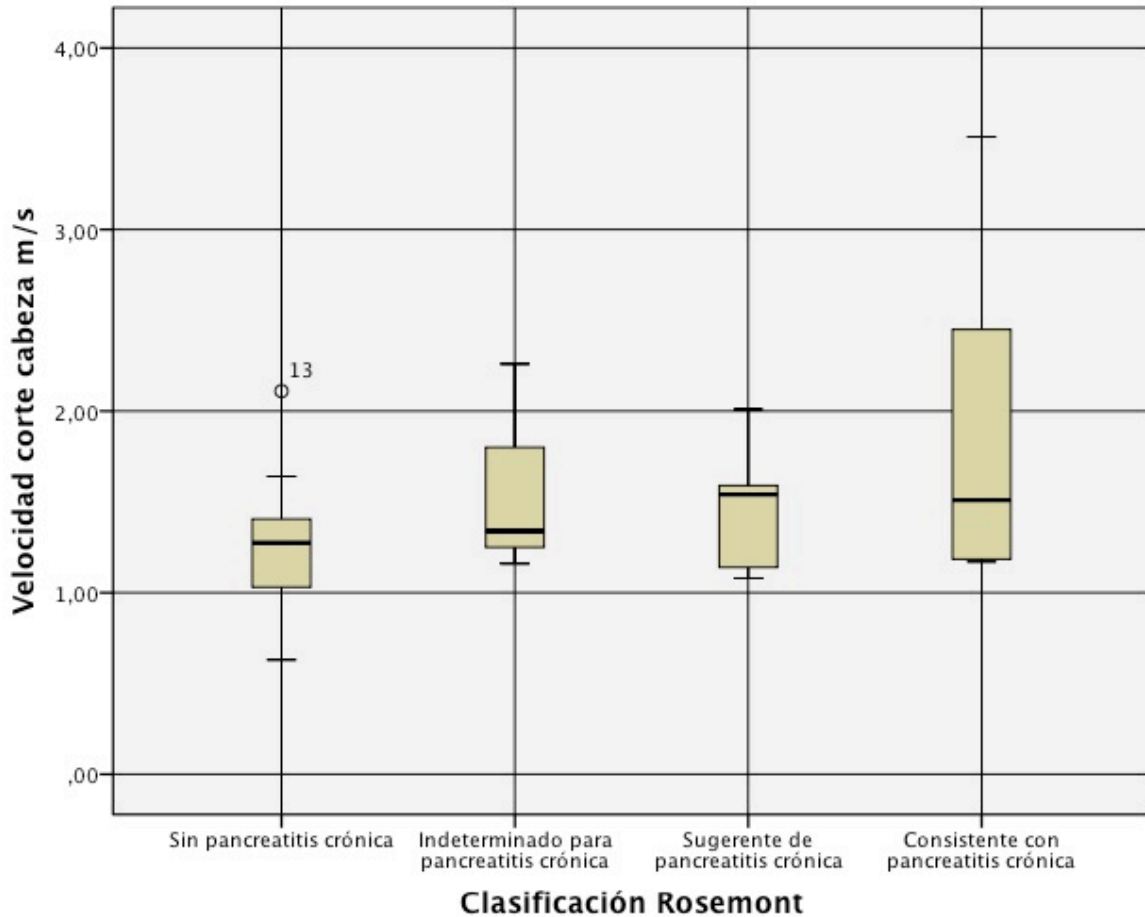
USE: ultrasonografía endoscópica

Se evaluó la diferencia de Vc en cabeza, cuerpo y cola de páncreas entre los pacientes sin pancreatitis crónica y pancreatitis crónica de acuerdo a la clasificación de Rosemont; se detectó heterogeneidad de las varianzas por el estadístico de Levene; por lo que se realizó un análisis post ad hoc, utilizando las correcciones de Games-Howell (Tabla 11).

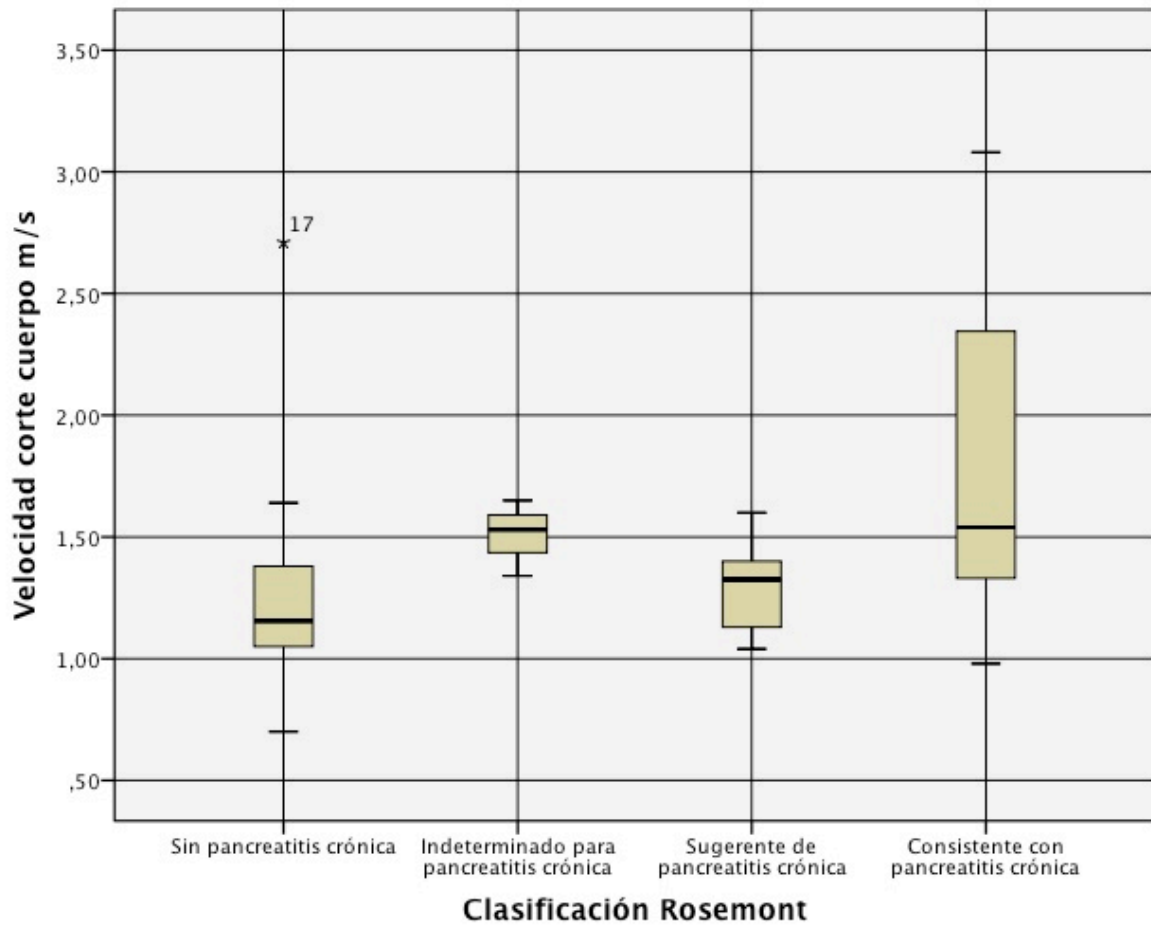
**Tabla 11. Análisis de las diferencias entre Vc de la cabeza, cuerpo y cola de páncreas y la clasificación para la pancreatitis crónica según los criterios de Rosemont.**

<b>Velocidad de onda de corte (m/s)</b>	<b>Clasificación Rosemont</b>		<b>n/ media (m/s)</b>	<b>p</b>
<b>Vc cabeza</b>	<b>Sin PC</b>		16 / 1,24	
		<b>Indeterminado para PC</b>	3 / 1,59	0,778
		<b>Sugerente de PC</b>	6 / 1,48	0,500
		<b>Consistente con PC</b>	7 / 1,92	0,307
<b>Vc cuerpo</b>	<b>Sin PC</b>		16 / 1,27	
		<b>Indeterminado para PC</b>	3 / 1,51	0,428
		<b>Sugerente de PC</b>	6 / 1,30	0,997
		<b>Consistente con PC</b>	7 / 1,85	0,310
<b>Vc cola</b>	<b>Sin PC</b>		16 / 1,24	
		<b>Indeterminado para PC</b>	3 / 1,14	0,798
		<b>Sugerente de PC</b>	6 / 1,19	0,991
		<b>Consistente con PC</b>	7 / 1,63	0,393

Se muestra mediante diagrama de caja la distribución de las Vc en el páncreas (Figura 4, 5 y 6).

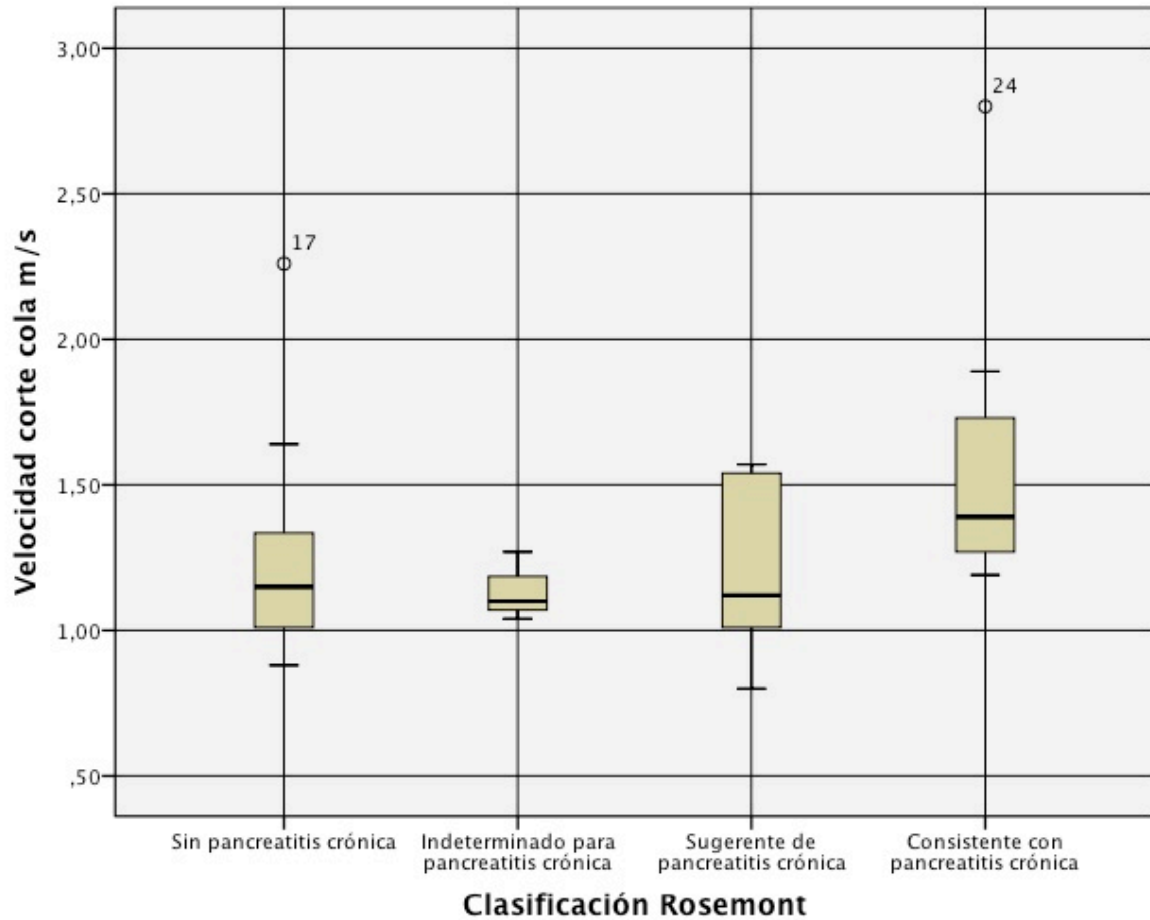


**Figura 4. Velocidad de corte en la cabeza de páncreas de los pacientes sin y con la pancreatitis crónica clasificados según los criterios de Rosemont. Se muestran la media y los percentiles 5, 25,75 y 95 .  $p>0.05$  según los análisis de la varianza entre todos los grupos de acuerdo al test no paramétrico de Games-Howell.**



**Figura 5. Velocidad de corte en el cuerpo de páncreas de los pacientes sin y con la pancreatitis crónica clasificados según los criterios de Rosemont. Se muestran la media y los percentiles 5, 25,75 y 95 .  $p > 0.05$  según los análisis de la varianza entre todos los grupos de acuerdo al test no paramétrico de Games-Howell.**





**Figura 6. Velocidad de corte en la cola de páncreas de los pacientes sin y con la pancreatitis crónica clasificados según los criterios de Rosemont. Se muestran la media y los percentiles 5, 25,75 y 95 .  $p>0.05$  según los análisis de la varianza entre todos los grupos de acuerdo al test no paramétrico de Games-Howell.**

En el grupo de pacientes con PC no se detectó diferencias en la Vc de cabeza, cuerpo y páncreas cuando se evaluó la etiología. La Vc en las diferentes partes del páncreas en los pacientes con consumo de alcohol fue similar a la de los pacientes sin consumo. Así mismo, no se encontraron diferencias entre el número de criterios USE entre los que tenían un consumo mínimo o ausente de alcohol (<20g/día) y un consumo moderado-severo ( $\geq 20$ g/día) (**Tabla 12 y 13**).

La Vc en la PC no dependía de la edad del paciente. Ni la Vc ni el número de criterios USE fue significativamente diferentes cuando se divide a los pacientes en menores de 65 años y con edad  $\geq 65$  años (**Tabla 12 y 13**).

**Tabla 12. Vc en cabeza, cuerpo y cola pancreática según grupo de edad menor o mayor/igual de 65 años; etiología y consumo de alcohol.**

Pancreatitis crónica (n=17)	Vc cabeza (m/s)		Vc cuerpo (m/s)		Vc cola (m/s)	
	media (IC 95%)	<i>p</i>	media (IC 95%)	<i>p</i>	media (IC 95%)	<i>p</i>
<b>Edad</b>						
< 65 años (n=10)	1,43 (1,23-1,62)	0,417 <sup>a</sup>	1,39 (1,29-1,50)	0,475 <sup>a</sup>	1,23 (1,06-1,39)	0,270 <sup>a</sup>
≥ 65 años (n=7)	2,02 (1,18-2,86)		1,83 (1,09-2,55)		1,55 (0,97-2,13)	
<b>Etiología</b>						
Tabaco (n=4)	1,84 (0,69-2,99)	0,930 <sup>b</sup>	1,89 (0,60-3,17)	0,377 <sup>b</sup>	1,27 (0,91-1,62)	0,763 <sup>b</sup>
Alcohol y tabaco (n=7)	1,74 (0,97-2,51)		1,52 (1,13-1,89)		1,29 (0,97-1,62)	
Hiperlipidemia y PAR* (n=2)	1,38 (1,28-4,05)		1,50 (0,23-2,77)		1,47 (0,51-2,42)	
Idiopática (n=4)	1,53 (0,71-2,36)		1,40 (0,43-2,38)		1,53 (0,16-2,89)	
<b>Consumo alcohol</b>						
< 20 g/día (n=9)	1,68 (1,24-2,11)	0,743 <sup>c</sup>	1,64 (1,13-2,15)	0,888 <sup>c</sup>	1,41 (0,98-1,84)	0,888 <sup>c</sup>
≥ 20 g/día (n=8)	1,67 (0,99-2,34)		1,50 (1,18-1,82)		1,30 (1,03-1,58)	

**a** Comparación de medias de Vc en cabeza, cuerpo y cola de páncreas y por grupo de edad. Test U de Mann Whitney.

**b** Comparación de medias de Vc en cabeza, cuerpo y cola de páncreas y por etiología. Test de Kruskal-Wallis.

**c** Comparación de medias de Vc en cabeza, cuerpo y cola de páncreas por consumo de alcohol. Test U de Man Whitney.

\* Pancreatitis aguda recidivante.

**Tabla 13. Número de criterios USE según grupo de edad menor o mayor/igual de 65 años; etiología y consumo de alcohol.**

Pancreatitis crónica (n=16)	Número criterios USE	
	media (IC 95%)	<i>p</i>
<b>Edad</b>		
< 65 años (n=10)	4,56 (4,15-4,96)	0,907 <sup>a</sup>
≥ 65 años (n=7)	4,71 (3,83-5,59)	
<b>Etiología</b>		
Tabaco (n=4)	4,0 (4,0-4,0)	0,72 <sup>b</sup>
Alcohol y tabaco (n=7)	4,57 (4,08-5,07)	
Hiperlipidemia y PAR** (n=2)	4,5 (1,85-10,85)	
Idiopática (n=4)	5,25 (3,73-6,77)	
<b>Consumo alcohol</b>		
< 20 g/día (n=8)	4,75 (4,01-5,49)	0,721 <sup>c</sup>
≥ 20 g/día (n=8)	4,50 (4,05-4,95)	

**a** Comparación de medias del número de criterios USE y edad. Test U de Mann-Whitney.

**b** Comparación de medias del número de criterios USE por etiología. Test de Kruskal-Wallis.

**c** Comparación de medias del número de criterios USE y consumo de alcohol. Test U de Mann-Whitney.

\* Pancreatitis aguda recidivante.

## **4. DISCUSIÓN**

Este estudio presenta los resultados de la precisión diagnóstica de un método de diagnóstico no invasivo, percutáneo, que es la elastografía cuantitativa por el método ARFI para el diagnóstico de la pancreatitis crónica. Reúne los resultados de evaluar un grupo de pacientes, diagnosticados previamente mediante ultrasonografía endoscópica alta, en práctica clínica real que consultaron en la sección de Aparato Digestivo de un Hospital General que proporciona asistencia sanitaria a un total de 172 630 habitantes en un área del mediterráneo<sup>55</sup>.

De manera global en un período de 36 meses se diagnosticaron mediante USE 31 pacientes con pancreatitis crónica lo que determina una prevalencia de 17,96 casos/100,000 habitantes. Estos datos solo incluyen casos diagnosticados por USE en nuestro centro; por lo que la prevalencia real se espera sea mayor; ya que se excluyeron los diagnosticados por otras técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada, etc y por presentar comorbilidades en la cuál la USE no se pudo realizar.

De los 31 casos de pancreatitis crónica reclutados, 14 se excluyeron por diferentes motivos; pero la mitad de ellos fue porque tenían complicaciones locales propias de dicha patología; por lo que los casos más severos de pancreatitis crónica no se pudieron evaluar mediante elastografía percutánea y podrían haber dado valores más altos en las mediciones elastográfica, lo que pudo haber mejorado la precisión diagnóstica.

A pesar de lo limitado del número de pacientes evaluados para obtener generalizaciones absolutas, los resultados presentados señalan que la elastografía por el método ARFI es una técnica innovadora, que proporciona datos objetivos para poder diferenciar pancreas normales de los que pueden presentar pancreatitis crónica.

Se realizaron 30 mediciones por cada paciente, 10 mediciones por cada región pancreática; se consideró más del 60% de tasa de éxito para considerar las medición válida, lo cuál fue obtenido con todos los pacientes. Solo una paciente fue excluida de la evaluación debido a que fue imposible alcanzar el páncreas con el ROI de la técnica debido a la obesidad de la paciente; y se excluyó de los análisis.

La velocidad de corte cuantificada o velocidad de cizallamiento o velocidad de onda de corte ( $V_c$ ) se obtuvo de mediciones realizadas en las tres principales partes del páncreas (cabeza, cuerpo y cola) tanto en los pacientes normales y con pancreatitis crónica. Entre las tres partes pancreáticas del grupo normal no hubieron diferencias; pero en los pacientes con pancreatitis crónica si se observaron, aunque no se alcanzó diferencia significativa; probablemente por el limitado número de pacientes. Generalmente los procesos de fibrosis tisulares no es uniforme, depende del estadio de evolución de la fibrosis lo que determina la uniformidad o diferencia de las mediciones; aunque existen otros factores que influyen como son el tejido interpuesto o la desviación del ROI en el eje vertical del transductor. El lugar ideal de la medición aún está por determinar.

Al comparar las medidas de  $V_c$  entre las diferentes partes del páncreas entre los pacientes normales y con pancreatitis crónica se obtuvo diferencias en todas ellas, pero sólo se alcanzaron diferencias significativas en las mediciones realizadas en el cuerpo (1,27 m/s vs 1,57 m/s;  $p=0.037$ ) (**Tabla 8**). Al evaluar las curvas ROC de las velocidades de corte en cabeza, cuerpo y cola de páncreas, se concluye que una  $V_c$  mayor de 1,3 m/s medido en el cuerpo pancreático tiene una sensibilidad de 70,6% y 62,5% de especificidad para el diagnóstico de pancreatitis crónica (**Tabla 9**). La sensibilidad descrita para la ultrasonografía convencional varía entre 52-86% en diversos estudios<sup>29,34</sup>, principalmente por la presencia de cambios morfológicos groseros como calcificaciones o dilatación marcada de los conductos pancreáticos, reflejando principalmente los estadios más avanzados. En nuestra serie, la media de criterios USE fue de 4,6 criterios y se excluyeron los estadios más avanzados ya que desde un inicio no cumplían los criterios de inclusión de evaluación elastográfica. La cuantificación de la rigidez pancreática mediante la técnica ARFI se constituye en una herramienta objetiva y precisión aceptable para el diagnóstico de pancreatitis crónica.

De manera tradicional, técnicas de imágenes como la TAC y RM se han utilizado para el diagnóstico de la PC. Su principal limitación es la baja sensibilidad para estadios iniciales de enfermedad. La CPRE para el diagnóstico de la PC ha sido abandonado debido al riesgo de pancreatitis post CPRE y su pobre correlación con cambios ductales en la pancreatografía e histología. Los criterios estándar para el diagnóstico de PC

incluye 5 criterios ductales (dilatación ductal, irregularidad ductal, dilatación de colaterales, calcificaciones y paredes hiperecoicas ductales) y 4 criterios parénquimatoso (foco hiperecoico, tractos fibrosos, lobularidad y quistes). La USE es considerada la técnica de elección para el diagnóstico de pancreatitis crónica. Tanto los grupos de trabajo de Wieserma<sup>29</sup> y Catalano<sup>30</sup>, en estudios diferentes, establecieron el número óptimo de alteraciones parenquimatosas y ductulares para el diagnóstico de pancreatitis crónica con una sensibilidad y especificidad elevadas; pero cuando se evaluaban pacientes con enfermedad en estadios iniciales la sensibilidad se reducía hasta un 86%. Los criterios de USE son ponderados igualmente, pero se describe que los criterios ductales tiene mayor correlación con fibrosis moderada a severa. Utilizando la histología como referencia, 3 estudios han evaluado los criterios USE para PC no calcificante reportando sensibilidades entre el 75-91% y especificades del 85-100%. Pero estos estudios tienen muchas limitaciones como la de inclusión de pacientes con resecciones quirúrgicas por cáncer<sup>65</sup>, inclusión de pacientes con alta probabilidad pretest de la PC en la presencia de altos factores de riesgo<sup>35</sup> y variabilidad en el número de criterios utilizados para definir la PC por USE e histología<sup>66</sup>. Nuestra serie encontró una correlación significativa entre el número de criterios USE, principalmente los parenquimatosos y las Vc a nivel de cabeza y cuerpo de páncreas (**Tabla 10**). No obstante, cuando se evalúa la severidad de la pancreatitis crónica, nuestro estudio es incapaz de demostrar diferencias entre las Vc en los diferentes estadios (**Tabla 11**).

Pero cuando evaluamos las medias de las Vc de los diferentes estadios de la pancreatitis crónica; aunque no alcancen significación estadística; se puede observar que existe una tendencia general a poder diferenciar los pacientes normales de los que tienen la pancreatitis crónica avanzada (**Figuras 4-6**). Esta diferenciación grosera recuerda al poder discriminativo de los estudios iniciales de elastografía de transición hepática al evaluar la fibrosis, diferenciando claramente la ausencia de ella (F0), estadios iniciales (F1) de los avanzados (F4); siendo difícil de determinar los estadios intermedios (F2,F3).

La interpretación de los hallazgos USE es subjetiva, aunque la variabilidad interobservador es alta. La clasificación de Rosemont para el diagnóstico USE de pancreatitis crónica disminuye esta variabilidad, pero aún no ha sido adecuadamente validada; por lo que se decidió considerar el número de criterios USE para el diagnóstico



de PC. Bajo este punto de vista la elastografía es un método, que de acuerdo al tipo de técnica que se utilice, menos subjetivo y más reproducible cuando se compara con la USE.

La elastografía por USE ha sido utilizada como herramienta complementaria para el diagnóstico de patología pancreática. Principalmente su utilidad la ha demostrado en la diferenciación de lesiones sólidas pancreáticas benignas de malignas<sup>43-51,63-70</sup>. Los estudios iniciales fueron utilizando elastografía cualitativa, diferenciándola en patrones de color homogéneo y heterogéneo, llegando a tener hasta un 94% de precisión diagnóstica<sup>63-70</sup>. Las limitaciones de esta variante de la técnica es que no pueden diferenciar entre los diferentes grupos de Rosemont. Por el contrario, Itokawa y cols.<sup>68</sup>, describieron una serie de lesiones sólidas malignas y benignas, presentando a la elastografía con una especificidad baja; demostrando que en patología pancreática lesiones duras pueden no ser siempre malignas y lesiones blandas no siempre son benignas; por lo que el rol de las técnicas de punción con aguja fina por USE sigue prevaleciendo. Éste autor introduce el concepto de strain ratio (razón de distorsión) como un método semicuantitativo para evaluar objetivamente la dureza tisular; que no es más que la relación de las distorsiones producidas por una fuerza sobre dos áreas en estudio contiguas. Saftoui y cols.<sup>69-70</sup>, publicaron otra forma de estudios semicuantitativos analizando el patrón de histogramas generados a través de una red neuronal artificial, para diferencias masas pseudotumorales de cáncer pancreático; logrando una sensibilidad, especificidad y precisión cercana al 80%. Iglesias-García y cols.<sup>54</sup>, presentaron los primeros datos; utilizando la elastografía semicuantitativa por USE mediante el uso del strain ratio; para la pancreatitis crónica, alcanzando una precisión diagnóstica del 91.1% (con un punto de corte para el strain ratio de 2.25). También señalaron una correlación directa entre el valor del strain ratio y el número de criterios USE encontrados.

La fibrosis pancreática, que probablemente es la principal causa de rigidez pancreática en la pancreatitis crónica, no se considera sinónimo de enfermedad; ya que existen otras causas de fibrosis pancreática; entre ellos la edad avanzada, el consumo de alcohol, tabaco, etc. En nuestro grupo de pacientes con la pancreatitis crónica, no se detectó diferencias cuando se comparó la edad (mayor o menor de 65 años), el consumo

de alcohol (< o > de 20 g/día); la etiología de la PC; y entre las medias de la Vc de cabeza, cuerpo y cola y con el número de criterios USE (**Tabla 12 y 13**).

A pesar que la mitad de pacientes evaluados con la pancreatitis crónica fueron clasificados como consistente con pancreatitis crónica según Rosemont; no se pudo evitar el sesgo de selección ya que los pacientes con complicaciones locales que requirieron procedimientos endoscópicos pancreáticos o se le había practicado alguna técnica quirúrgica pancreática no se incluyeron en la valoración de elastografía ARFI debido a que estos procedimientos podrían falsear los datos de rigidez pancreática.

No pudimos analizar la variabilidad interobservador en nuestro estudio, por haberlo realizado solo por un explorador. La tasa de acierto de las mediciones se estipuló como del 60% para considerarla válida pero en más del 90% se logró el límite establecido. Otro sesgo del estudio fue haberlo realizado sólo en un centro hospitalario y no ser ciego. Esto se debe principalmente a realizar el estudio con datos de práctica clínica real y ser una patología con baja incidencia y prevalencia. Así mismo, existe un desfase entre la realización de la USE y la realización de la elastografía, por no contar a nuestra disposición la técnica elastográfica en nuestro centro. Todo ello podría hacer plantear la sobreestimación de la precisión diagnóstica; pero nuestros resultados son similares a otro ya publicado pero no lo correlaciona con los datos morfológicos<sup>53</sup>.

La técnica ARFI ha sido descrita para la valoración de la precisión diagnóstica por Yashima y cols<sup>53</sup>, en 52 voluntarios sanos y 46 pacientes con pancreatitis crónica. Establecieron una sensibilidad del 75% para una Vc de 1,4 m/s en el cuerpo pancreático; una especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 72, 69 y 78% respectivamente. Sólo hay que señalar que la forma de diagnóstico para pancreatitis crónica fue basada en técnicas de CPRE y/o de RMN; sin una descripción adecuada de técnica USE.

En la práctica clínica real la USE se utiliza como prueba de elección para el diagnóstico de la pancreatitis crónica a la USE. Una de las recomendaciones para evaluar el diagnóstico diferencial del síndrome de dolor epigástrico es su realización; pero muchas veces ello depende de una derivación a un centro terciario con el consumo de recursos asociados para llevarla a cabo. Una forma de poder discriminar; qué paciente

con molestias dispépticas se podría beneficiar de la realización de la USE es la realización de una prueba previa, sencilla, objetiva y a la cabecera de la atención al paciente; como la elastografía percutánea presentada.

La técnica de elastografía actualmente se considera como herramienta complementaria, en sus diferentes presentaciones, ya que tiene limitaciones propia para cada tipo. Por ejemplo, la elastografía via USE tiene una precisión diagnóstica considerable, pero hay que señalar que existe una dificultad para controlar la compresión tisular realizada por el transductor, dependiendo de las habilidades del ecoendoscopista.

En conclusión, a pesar de presentar un número reducido de pacientes; conseguimos correlacionar los hallazgos elastográficos de una manera percutánea no invasiva, con los datos morfológicos mediante USE para pancreatitis crónica, planteando de ésta manera una manera complementaria para la aproximación al diagnóstico.

## **5. CONCLUSIONES**

1. En la población estudiada, la elastografía percutánea mediante la técnica ARFI ha demostrado tener una utilidad para el diagnóstico de pancreatitis crónica de manera no invasiva.
2. En nuestros pacientes con sospecha de pancreatitis crónica; la técnica ARFI utilizando una velocidad de onda de corte ( $V_c$ ) de 1,3 m/s obtiene una sensibilidad del 70,6%, especificidad del 62,5%, valor predictivo positivo de 66,7%, valor predictivo negativo de 66,67% y una precisión diagnóstica del 66,7%.
3. En nuestros pacientes evaluados, existe una diferencia significativa entre las velocidades de onda de corte de los pacientes sin pancreatitis crónica y los que tiene pancreatitis crónica.
4. Se ha detectado una correlación significativa directa entre el número de criterios morfológicos parenquimatosos mediante la técnica ultrasonográfica endoscópica y la velocidad de onda de corte mediante la técnica ARFI medida a nivel de cabeza y cuerpo pancreático.
5. No se ha encontrado diferencias significativas en las velocidades de onda de corte en los pacientes con pancreatitis crónica cuando se les ha evaluado por edad, consumo de alcohol u otra etiología.

## **6. PERSPECTIVAS DE FUTURO**

Utilizando como base los resultados obtenidos en este estudio, se propone validar estos resultados en una serie de pacientes en múltiples centros diagnósticos, disminuyendo los sesgos de selección para la probabilidad pre-prueba. De la misma forma, determinar la utilidad de la elastografía percutánea para el seguimiento de dichos pacientes en sus diferentes estadios. Así mismo, buscar la utilidad de la técnica ARFI u otra técnica elastográfica combinada con biomarcadores tanto en el jugo pancreático o séricos para el diagnóstico, especialmente en estadios precoces. Por último, en el campo diagnóstico buscar la técnica o combinación de ellas; que nos permita conseguirlo de una manera no invasiva, con bajo coste y aceptable precisión diagnóstica.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1999;332:1482-90.
2. Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1:3-14.
3. Etemad B, Whitcomb D. Chronic pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
4. Luaces-Regueira M, Iglesias-García J, Lindkvist B, Castiñeira-Alvariño M, Nieto-García L, Lariño-Noia J, et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:275-280.
5. De las Heras G, Pons Romero F. Aspectos epidemiológicos y patogénicos de la pancreatitis crónica alcoholollica. *Rev Esp Enferm Dig*. 1993;84:253-8.
6. Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. *Digest Liv Dis*. 2003;35:131-134.
7. De las Heras G. El estudio de la epidemiología de la pancreatitis crónica: el gran reto. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(4):237-238.
8. Domínguez-Muñoz E, Lucendo A, Carballo F, Iglesias-García J, Tenías J. Estudio español multicéntrico de estimación de la prevalencia e incidencia de la pancreatitis crónica y sus complicaciones. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(4):239-245.
9. Johnson CD, Hosking S. National statics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960-88. *Gut*. 1991;32:1401-05.
10. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993;34:1255-60.
11. Dite P, Stary K, Novotny I, Precechtelova M, Dolina J, Lata J, et al. Incidence of chronic pancreatitis in Czceh Republic. *European Journal of gastroenterology & Hepatology*. 2001;13:749-50.
12. Tinto A, Lloyd DA, Kang JY, Majeed A, Ellis C, Williamson RC, et al. Acute and chronic pancreatitis – disease on the rise: A study of hospital admissions in England 1989/90 – 1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:2097-105.
13. Levy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis its complications. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2006;30:838-44.

14. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Trends and forecasts of hospital admissions for acute and chronic pancreatitis in the Netherlands. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008;20:653-8.
15. Frulloni L, Gabbrielli A, Pezzilli R, Zerbi A, Cavestro GM, Marotta F, et al. Chronic pancreatitis: Report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Dig Liver Dis*. 2009;41:311-7.
16. Joergensen M, Brusgaard K, Cruger DG, Gerdes AM, de Muckadell OB. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: A nationwide cohort study. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2988-98.
17. Ryu JK, Lee JK, Kim YT, Lee DK, Seo DW, Lee KT, et al. Clinical features of chronic pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Digestion*. 2005;72:207-11.
18. Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related disease. *Internal Medicine*. 2007;46:109-13.
19. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas MoHL, Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *Journal of Gastroenterology*. 2007;42 (Suppl,18):6-8.
20. Balakrishnan V, Unnikrishnan AG, Thomas V, Choudhuri G, Veeraraju P, Singh SP, et al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1, 086 subjects from India. *JOP*. 2008;9:593-600.
21. Wang LW, Li ZS, Li SD, Jin ZD, Zou DW, Chen F. Prevalence and clinical feature of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas*. 2009;38:248-54.
22. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168:649-56.
23. Worning H. Chronic pancreatitis: Pathogenesis, natural history and conservative treatment. *Clin Gastroenterol*. 1984;13:871-94.
24. Copenhagen Pancreatitis Study. An interim report for a prospective epidemiological multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 1981;16:305-12.

25. Scheneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classification of the disease. *J. Gastroenterol.* 2007;42:101-119.
26. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz H, Malfertheimer P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55 (4):507-511.
27. Gardner T, Levy M. EUS diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71 (7):1280-1289.
28. The International Working Group for minimum standard terminology for gastrointestinal endosonography. *Dig Endos.* 1998;10:158-188.
29. Wieserma MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopy retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy.* 1993;25:555-564.
30. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiesema M, Grugge W et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1251-1261.
31. Stevens T, Lopez R, Adler DG, Al-Haddad MA, Conway J, Dewitt JM et al. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:519-526.
32. Balci NC, Alkaade S, Magas L, Momhaten AJ, Burton FR. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: finding on MRI in correlation with secretin MRCP. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27:125-131.
33. Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis. *Diagn Interv Radiol.* 2011;17:249-254.
34. Larió-Noia J, Iglesias-García J. Pancreatitis crónica: cómo dejar que sea una enfermedad infradiagnosticada. *RAPD ONLINE.* 2012;35 (4):259-263.
35. Albashir S, Bronner MP, Paris MA, Walsh RM, Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2498-503.

36. Le Blanc LJ, Chen JH, DeWitt JM, Al-Haddad MA, McHenry L, Symms M, et al. Endoscopy ultrasound and histology in chronic pancreatitis: How are the associated? *Pancreas*. 2014;43(3):440-4.
37. Vega-Peralta J, Attam R, Arain MA, Mallery S, Radosevich D, Khamis F, et al. Correlation of EUS with histopathology in 50 patients undergoing total pancreatectomy (TP) with islet autotransplantation (IAT) for minimal change chronic pancreatitis (MCCP). *Gastrointest Endosc*. 2011;73 Suppl:AB324
38. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface*. 2011;8:1521-1549.
39. Un Tesoro Médico Ancestral. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Disponible en:  
URL:<http://archive.nlm.nih.gov/proj/ttp/flash/smith/smith.html>. Consultado, Septiembre 8,2014.
40. Colección de Papiros y Otracas de la Biblioteca Universitaria de Leipzig. Disponible en: URL:<http://www.papyrusportal.de/content/below/start.xml>. Consultado, Septiembre 8, 2014.
41. Shiina T. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: basics and terminology. *J Med Ultrasonics*. 2013;40:309-323.
42. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF et al. EFSUMB Guideline and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall in Med*. 2013;34:169-184.
43. Cosgrover D, Piscaglia F, Dietrich CF et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall in Med*. 2013;34:238-249
44. Itoh Y, Takehara Y, Kawase T et al. Feasibility of magnetic resonance elastography for the pancreas at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2015. Jul 7. doi: 10.1002/jmri.24995.
45. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M et al. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013;94:487-495.
46. 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;38:344-8.

47. Giovannini M, Boltelberge T, Bories E, Pesenti C, Caillol F, Esterni B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1587-93.
48. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Muñoz JE. EUS-elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:1101-8.
49. Iglesias-García J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Muñoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: An accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology*. 2010;139:1172-1180.
50. 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;65:971-8.
51. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Dominguez-Muñoz E. Elastografía en la evaluación de la pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(9):629-634.
52. Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Hara K, Nonogaki K and et al. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas*. 2009;38 (1):17-22.
53. Yashima Y, Sasahira N, Isayama H, Kogure H, Ikeda H, Hirano K and et al. Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2012;47:427-432.
54. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz E, Castiñeira-Alvariño M, Luaces-Regueira M, Lariño-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2013;45:781-788.
55. Hospital Rafael Méndez. Datos generales del centro. (s.f.). Recuperado el 1 de noviembre de 2015, de <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=6275&idsec=977>
56. D'Onofrio M, Gallotti A, Martone E, Pozzi Mucelli R. Solid appearance of pancreatic serous cyadenoma diagnosed as cystic at Ultrasound Acoustic Radiation Force Impulse Imaging. *J Pancreas*. 2009; 10(5):543-546.
57. D'Onofrio M, Gallotti A, Pozzi Mucelli R. Pancreatic mucinous cyadenoma at Ultrasound Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging. *Pancreas*. 2010; 39 (5): 684-685.

58. Goertz RS, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath MF, Strobel D. An abdominal and throid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry – A feasibility study Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of humans organs. *Eur J Radiol.* 2011;80: e226-230.
59. Mateen MA, Muheet KA, Mohan RJ, Rao PN, Majaz HMK, Rao GV and et al. Evaluation of Ultrasound Based Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) and eSie touch Sonoelastography for diagnosis of inflammatory pancreatic diseases. *J Pancreas.* 2012; 13(1):36-44.
60. D’Onofrio M, Crosara S, Canestrini S, Demozzi E, De Robertis R, Salvia R and et al. Virtual analysis of pancreatic cystic lesion fluid content by ultrasound acoustic radiation force impulse quantification. *J Ultrasound Med.* 2011; 32:647-651.
61. Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, Eickmeier O, Rosewich M, Feifel K and et al. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12:431-439.
62. Kawada N, Tanaka S, Uehara H, Ohkawa K, Yamai T, Takada R and et al. Potential use of point shear wave elastography for the pancreas: A single center porspective study. *Eur J radiol.* 2014;83:620-624.
63. Park MK, Jo J, Kwon H, Cho JH, Oh JY, Noh MH, Nam KJ. Usefulness of acoustic radiation forcé impulse elastography in the differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic lesions. *Ultrasound.* 2014;33:26-33.
64. D’Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Demozzi E, Pozzi Mucelli R. Elastography of the páncreas. *Eur J Radiolo.* 2014;83:415-419.
65. Varadarajulu S, Eltoum I, Tamhane A, Eloubeidi MA. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:501-509.
66. Chong AK, Hawes RH, Hoffman BJ, Adams DB, Lewis DN, Romagnuolo J. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:808-814.
67. Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M and et al. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy.* 2011;43:593-603.

68. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K and et al. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol.* 2011;46:843-853.
69. Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Gheonea DI, Gorunescu M, Ciurea T and et al. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:1086-94.
70. Săftoiu A, Vilmann, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M and et al. Efficacy of an artificial neural network-based approach to endoscopic ultrasound elastography in diagnosis of focal pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:84-90.
71. Pei Q, Zou X, Zhang X, Chen M, Guo Y, Luo H. Diagnostic value of EUS elastography in differentiation of benign and malignant solid pancreatic masses: a meta-analysis. *Pancreatology.* 2012; 12 (5): 402-8.
72. Mei M, Ni J, Liu D, Jin P, Sun L. EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2013; 77 (4):578-589.
73. Dietrich CF, Săftoiu A, Jenssen C. Real time elastography endoscopic ultrasound (RTE-EUS), a comprehensive review. *Eur J Radiol.* 2014;83:405-414.
74. Dominguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Castiñeira-Alvariño M, Luaces Regueira M, Lariño-Noia J. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:136-142.
75. Kelly KA, Hollingsworth MA, Brand RE, Liu CH, Singh VK, Srivastava S and et al. Advances in biomedical imaging, bioengineering, and related technologies for the development of biomarkers of pancreatic diseases. *Pancreas.* 2015;44 (8):1185-1194.

## **8. ANEXOS**



1. Anexo I: Ficha de evaluación
2. Anexo II: Consentimiento informado

## **ANEXO I**

### **PROTOCOLO DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA ARFI - PC**

Código N° \_\_\_\_\_

#### **FICHA DE EVALUACIÓN**

#### **I. ANAMNESIS**

##### **1. Filiación**

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: (M/F)

Raza: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso al protocolo: \_\_\_\_\_

##### **2. Antecedentes**

Fecha aparente de inicio de enfermedad: \_\_\_\_\_

Tiempo de diagnóstico de enfermedad: \_\_\_\_\_

Cirugías (No/Si; Fecha de cirugía) \_\_\_\_\_

Transfusiones (No/Si; Fecha de transfusiones) \_\_\_\_\_

Usuario de drogas vía parenteral (No/Si) \_\_\_\_\_

Tatuajes (No/Si; Fecha de tatuaje) \_\_\_\_\_

Promiscuidad (No/Si; pasada, actual) \_\_\_\_\_

Alcoholismo (No/Si; cantidad g/día) \_\_\_\_\_

Tabaco (No/Si; cantidad) \_\_\_\_\_

##### **Comorbilidades:**

Diabetes mellitus (Si/No, duración de enfermedad) \_\_\_\_\_

Hiperlipidemia (Si/No, duración de enfermedad) \_\_\_\_\_

Hipercalcemia (Si/No, duración de enfermedad) \_\_\_\_\_

Hierparatiroidismo (Si/No, duración de enfermedad) \_\_\_\_\_

Insuficiencia renal crónica (Si/No, duración de enfermedad)

Autoinmunidad (Si/No, duración de enfermedad)

Antecedente de pancreatitis (número de episodios, complicaciones, cirugía asociadas):

Patología biliar (colelitiasis, disfunción de esfínter de Oddi, otras) :

Fármacos (No/Si)

<b>Variable</b>	
<b>Peso</b>	
<b>Talla</b>	
<b>PAM</b>	
<b>IMC</b>	
<b>FC</b>	
<b>FR</b>	
<b>Hb</b>	
<b>Hto</b>	
<b>VCM</b>	
<b>Leucocitos</b>	
<b>Neutrófilos</b>	
<b>Plaquetas</b>	
<b>AcTP/INR</b>	
<b>Glucosa</b>	
<b>Urea</b>	
<b>Creatinina</b>	
<b>ALT</b>	
<b>AST</b>	
<b>GGT</b>	
<b>FA</b>	
<b>BT</b>	
<b>BD</b>	
<b>Colesterol</b>	
<b>Triglicéridos</b>	
<b>Proteínas</b>	
<b>Albúmina</b>	

**Diagnóstico de pancreatitis crónica:** \_\_\_\_\_

<b>Clasificación de Rosemont para pancreatitis crónica</b>		
<b>Hallazgos</b>	<b>Criterio mayor</b>	<b>Criterio menor</b>
<b>Criterios parenquimatosos</b>		
Focos hiperecogénicos con sombra	Mayor A	
Lobularidad en panel de abeja	Mayor B	
Lobularidad sin panal de abeja		Si
Focos hiperecogénicos sin sombra		Si
Quistes		Si
Afilamientos (Stranding)		Si
<b>Criterios ductales</b>		
Cálculos en conducto pancreático principal (CPP)	Mayor A	
Contorno irregular del CPP		Si
Dilatación de colaterales		Si
Dilatación del CPP		Si
Pared hiperecogénica del CPP		Si

<b>Diagnóstico de pancreatitis crónica según el consenso de Rosemont</b>
<b>I. Consistente con pancreatitis crónica</b>
A. 1 criterio mayor A (+) $\geq$ 3 criterios menores
B. 1 criterio mayor A (+) criterio mayor B
C. 2 criterios mayores A
<b>II. Sugerente de pancreatitis crónica</b>
A. 1 criterio mayor A (+) $<$ 3 criterios menores
B. 1 criterio mayor B (+) $\geq$ 3 criterios menores
C $\geq$ 5 criterios menores (cualquiera)
<b>III. Indeterminado para pancreatitis crónica</b>
A. 3 ó 4 criterios menores, sin criterios mayores
B. Criterio mayor B aislado o con $<$ de 3 criterios menores
<b>IV. Normal</b>
$\leq$ 2 criterios menores, ausencia de criterios mayores

Diagnóstico por S-MRCP si procede: \_\_\_\_\_

Criterios de Cambridge de pancreatitis crónica	
Estadio	Cambios típicos en MRCP
Cambridge 1 (normal)	Apariencia normal de las ramas laterales (RL) y ducto pancreático principal (DPP)
Cambridge 2 (equivoco)	Dilatación/obstrucción de por lo menos 3 RL, DPP normal
Cambridge 3 (leve)	Dilatación/obstrucción de RL (más de 3), DPP normal
Cambridge 4 (moderado)	Estenosis y dilatación de DPP
Cambridge 5 (severo)	Obstrucción, quiste y estenosis de DPP, cálculos

**Mediciones ARFI**

Datos de medición de la velocidad cortante (Vc m/s)	Descripción (se obtienen 10 mediciones por parte de páncreas)									
<b>Cabeza páncreas</b>										
Vc										
Profundidad										
Mediana										
Media										
Desv Est										
RIC (rango intercuántil)										
<b>Cuerpo páncreas</b>										
Vc										
Profundidad										
Mediana										
Media										
Desv Est										
RIC (rango intercuántil)										
<b>Cola páncreas</b>										
Vc										
Profundidad										
Mediana										
Media										
Desv Est										
RIC (rango intercuántil)										

**ANEXO II****HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO  
INFORMADO**

<b>Título del estudio:</b>	Utilidad de la elastografía basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico no invasivo de pancreatitis crónica.
<b>Código del estudio:</b>	
<b>Promotor:</b>	<b>Autofinanciado</b>
<b>Médico del estudio en el centro:</b>	<b>Investigador:</b> Camilo Julio Llamaza Torres <b>Centro:</b> Hospital General Universitario Rafael Méndez (HGURM) <b>Dirección:</b> Sección de Aparato Digestivo Ctra. Nacional 340, Km. 589. 30817, Lorca – Murcia <b>Teléfono:</b> 34 968 44 55 00

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación Clínica correspondiente. Este estudio se acoge a las directrices de buenas prácticas clínicas y a la Declaración de Helsinki.

Antes de que usted decida si quiere o no participar en este estudio de investigación, debe entender los posibles riesgos y beneficios que con lleva su participación en este estudio. Este proceso se conoce como “consentimiento informado”. Esta “Hoja de Información al participante y Consentimiento Informado” contiene información sobre el estudio y ha sido revisada y aprobada por el comité de investigación hospitalario, que es un grupo de personas independientes tanto expertas como no especializadas en el tema.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, por favor, lea esta hoja informativa con atención. Este documento puede contener palabras que quizá no comprenda. Por favor, pregunte a su médico o al equipo del estudio para que le expliquen el significado de cualquier palabra o información que no comprenda claramente y le aclararán las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Puede llevarse a casa una copia sin firmar de este consentimiento para reflexionar, o consultar con su familia, sus amigos o las personas que considere oportuno antes de tomar una decisión sobre su participación en el estudio.

Si decide participar en este estudio, se le pedirá que lea, firme y feche este consentimiento para confirmar que ha sido informado sobre el estudio y que concede su permiso para participar con todas sus condiciones. Se le dará una copia del impreso firmado y fechado. No firme este documento a menos que su médico del estudio o algún miembro del equipo del estudio hayan respondido a sus preguntas y usted haya decidido que quiere participar en el estudio.

## 1. INTRODUCCIÓN

Aunque actualmente existen métodos de diagnóstico con gran capacidad de diagnóstico para la pancreatitis crónica, estos con llevan un grado de invasividad hacia la persona como son la realización de endoscopias bajo sedación consciente o radiográficos con contrastes endovenosos especiales.

Se le ha solicitado que participe en un estudio de investigación en personas con diagnóstico o sospecha de pancreatitis crónica utilizando las técnicas habituales de diagnóstico pero especialmente utilizando la ecografía convencional que utiliza un programa informático especializado para estimar el grado de rigidez pancreática.

Le informamos que la realización de este estudio conlleva un trabajo de investigación específico por lo que tanto el hospital como los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, pueden recibir una compensación económica por parte del promotor.

Su participación en este estudio no sustituye a sus cuidados médicos habituales.

## 2. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es determinar la precisión de diagnóstico de la ecografía convencional utilizando una tecnología específica para estimar la rigidez pancreática que es el impulso de fuerza de radiación acústica (Acoustic Radiation Impulse Force: ARFI), para la pancreatitis crónica.

## 3. INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio se va a desarrollar en la sección de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Rafael Méndez en Lorca-Murcia y ha sido diseñado con una justificación científica, regulatoria y ética para incluir a los pacientes con diagnóstico o sospecha de pancreatitis crónica en el hospital.

Se trata de un estudio abierto, lo que significa que tanto usted, su médico, el personal del estudio y el promotor, pueden conocer los diagnósticos que usted posea.

## 4. PROCEDIMIENTOS

### Procedimiento del estudio

Si acepta participar en este estudio y firma este consentimiento, se le realizarán las siguientes pruebas. Solicite más información a su médico del estudio).

**Preguntas sobre su salud y medicación incluyendo uso de tabaco y alcohol:** le harán preguntas acerca de su salud, sus antecedentes médicos y los medicamentos que está tomando.

**Examen físico:** debe preguntarle al médico del estudio lo que sucederá durante este examen.

**Constantes vitales:** presión arterial, pulso, temperatura y peso.

**Ecografía abdominal:** Prueba de ondas de ultrasonido de alta frecuencia para crear una imagen del páncreas y poder realizar las mediciones específicas de valoración.

Si desea obtener más información sobre las pruebas y procedimientos que se realizarán en cada visita del estudio, consulte al médico o al personal del estudio.

## 5. RESPONSABILIDAD DEL SUJETO

Para de que de este estudio se obtenga información fiable, se espera de usted que haga lo siguiente:

- Siga las instrucciones de su médico del estudio.
- Acuda a todas las visitas programadas del estudio y realice todos los procedimientos.
- Revise con su médico del estudio todos los medicamentos que toma. Ciertas medicaciones que esté tomando o haya tomado en el pasado pueden impedir que usted participe en este estudio. Por ello, se le podrá solicitar que interrumpa o modifique la dosis de algunas medicaciones o suplementos que esté tomando actualmente.
- Comunique a su médico aquellos procedimientos/enfermedades que haya tenido en el pasado pues pueden impedir que usted participe en este estudio.
- Comunique al personal del estudio cualquier problema de salud que tenga aunque piense que no es importante.
- Comunique al personal del estudio si desea interrumpir su participación en este estudio y acuda a la visita final.
- No participe en ningún otro estudio de investigación mientras participe en este estudio.

Si tiene cualquier pregunta relacionada con su participación en este estudio, con sus derechos como participante o si en cualquier momento considera que ha sufrido una lesión relacionada con el estudio o un efecto adverso a los procedimientos, póngase en contacto con el médico del estudio cuyo número de teléfono aparece en la primera página de este documento.

## 6. RIESGOS E INCONVENIENTES

### **Riesgos de los productos utilizados en el estudio**

La realización de ecografía convencionales son prácticamente inocuas, sin daño para el paciente.

### **Riesgos asociados a otros procedimientos:**

Se podrán realizar estudios convencionales de la práctica clínica habitual para el diagnóstico de pancreatitis crónica como son la ecoendoscopia oral o resonancia magnética con estimulación con secretina y contrastada con gadolinio; cuya realización está sujeto a los potenciales riesgos propios de cada procedimiento. Existen consentimientos informados específicos que se les entregaran si su realización precisa.

## 7. COSTES

Se prevé que la participación en el estudio no le supondrá coste alguno.



## **8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

El investigador principal del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Le informamos que la realización de este estudio conlleva un trabajo de investigación específico por lo que tanto el hospital como los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, pueden recibir una compensación económica por parte del promotor. En este estudio el promotor es el mismo investigador principal, financiándose con recursos propios.

No recibirá ninguna compensación económica por participar en este estudio.

## **9. BENEFICIOS Y ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN**

La información que se obtenga durante este estudio puede ser científicamente relevante y por lo tanto, puede ser de utilidad para otras personas que necesiten la misma técnica diagnóstica.

Usted no debería esperar un beneficio por participar en este estudio. A pesar de ello, se espera que la información obtenida del mismo beneficiará a otras personas con pancreatitis crónica en el futuro.

No es necesario que usted participe en este estudio para que pueda recibir tratamiento para su enfermedad.

## **10. NUEVA INFORMACIÓN**

En el caso de que se tenga nueva información sobre el estudio que pueda afectar a su deseo de seguir participando en este estudio, usted será informado por escrito y en plazo adecuado, y se le pedirá que firme un nuevo consentimiento informado.

## **11. CONFIDENCIALIDAD**

El promotor garantizará la confidencialidad de los datos de los sujetos y velará porque se cumplan en todo momento con lo establecido por la ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Datos de Carácter Personal y con el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha ley.

### **Datos que se recogerán de usted:**

Durante la realización de este estudio se recogerá información relativa a su salud Historia Clínica original y todos los datos que resulten de su participación en esta investigación. La información relativa a su salud podrá incluir resultados de exploraciones físicas así como de cualquier analítica sanguínea, radiografías, otros procedimientos médicos o análisis de muestras de tejidos.

### **¿Cómo aparecerán sus datos?:**

Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio no recogerán ni su nombre, ni sus iniciales, ni cualquier otro dato identificativo que permita al promotor identificarle. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código aleatorio de manera que sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

**¿Por qué se recogen estos datos?:**

La información recogida será únicamente empleada para investigación clínica. Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial salvo excepciones por requerimiento legal y serán, en cualquier caso, tratados de forma codificada. Después de que este estudio haya finalizado, es posible que la información a su salud pueda utilizarse para investigaciones futuras.

**¿Quién tendrá acceso a estos datos?:**

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias, Comité de Investigación y a los monitores y auditores del promotor, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

**Derechos sobre sus datos y posibilidad de retirar su permiso para usar o revelar sus datos:**

De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos, usted consiente expresamente a la inclusión de los datos de su historia clínica así como los resultantes de su participación en el estudio en un fichero de datos personales en el Centro bajo la responsabilidad de la autoridad competente de la comunidad Autónoma a la que pertenezca. Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, para lo cual deberá dirigirse al centro donde se desarrolla el estudio:

**Nombre del Hospital:** Hospital General Universitario Rafael Méndez

**Dirección :** Sección de Aparato Digestivo Ctra. Nacional 340, Km. 589.

30817, Lorca – Murcia

Si usted retira su permiso de uso o revelación de la información relativa a su salud, no se le permitirá continuar en el estudio y cualquier información recogida hasta el momento de su retirada podrá seguir siendo utilizada después de la misma hasta donde permita la legislación vigente. Para preservar la validez de los resultados del estudio, usted acepta que sea posible que usted no pueda revisar o hacer una copia de algunos de sus registros hasta después de que el estudio haya finalizado.

### **13. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y RETIRADA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria. Usted tiene derecho a no participar en este estudio y si decide participar, tiene derecho a cambiar su decisión y a retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento. En ninguno de los dos casos su decisión supondrá perjuicio alguno ni pérdida de beneficios a los que legítimamente tiene derecho en el cuidado de su salud ni se alterará la relación con su médico.

Su médico del estudio también puede terminar su participación en el estudio si cree que es mejor para usted o si usted no va a poder seguir los requerimientos del estudio. Tanto el promotor como el médico del estudio podrán detener el estudio o su participación en el mismo, siempre por una causa razonable, en cualquiera de los supuestos contemplados en el protocolo y en la legislación vigente, y sin requerir su consentimiento. Se le pedirá además que vuelva al centro por su seguridad para realizar los procedimientos de la visita final que podría incluir una exploración física y/o pruebas de laboratorio.

**MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO**

**Título del estudio: “Utilidad de la elastografía basada en la técnica de radiación acústica de la fuerza de impulso para el diagnóstico no invasivo de pancreatitis crónica”**

Yo,

---

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

**Firma del Participante**

**Firma del Investigador**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**